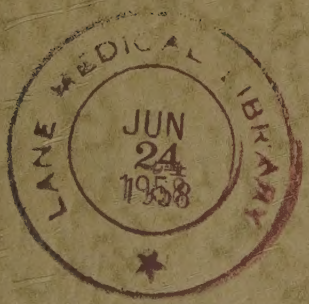
Leiden
1956

PROEVEN MET BAARMOEDERSLIJMVLIES IN VITRO

EEN HISTOLOGISCH ONDERZOEK IN VERBAND MET PROBLEMEN BETREFFENDE DE REGENERATIE POST PARTUM EN HET ONTSTAAN VAN ENDOMETRIOSISHAARDEN



L. A. JOOSSE

PROEVEN MET BAARMOEDERSLIJMVLIES IN VITRO

EEN HISTOLOGISCH ONDERZOEK IN VERBAND MET PROBLEMEN BETREFFENDE DE REGENERATIE POST PARTUM EN HET ONTSTAAN VAN ENDOMETRIOSISHAARDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/proevenmetbaarmo0000lajo

PROEVEN MET BAARMOEDERSLIJMVLIES IN VITRO

EEN HISTOLOGISCH ONDERZOEK IN VERBAND MET PROBLEMEN BETREFFENDE DE REGENERATIE POST PARTUM EN HET ONTSTAAN VAN ENDOMETRIOSISHAARDEN

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van Doctor in de Geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Leiden
op gezag van de Rector Magnificus Dr P. A. H. de Boer,
Hoogleraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,
tegen de bedenkingen van de Faculteit der Geneeskunde
te verdedigen op woensdag 31 oktober 1956
te 16 uur door

LOURENS ANTON JOOSSE

geboren te Velp (Gem. Rheden) in 1915

MCMLVI
DRUKKERIJ DERKSEN N.V. - ARNHEM

PROMOTOR: PROF. DR P. J. GAILLARD

De in dit geschrift genoemde experimenten werden uitgevoerd in het laboratorium voor Cytologie en Experimentele Histologie te Leiden. Veel voorbereidend werk werd door de leden van de staf van dit laboratorium verricht. Ik ben hen hiervoor zeer erkentelijk. In het bijzonder dank ik Mevrouw M. Oort-Mak en Mejuffrouw M. J. Verhoog voor hun onmisbare, kundige medewerking.

Aan mijn Ouders

INHOUD

INLEIDING 9

Deel I WEEFSELKWEEK MET MENSELIJK BAARMOEDERSLIJMVLIES

Literatuuroverzicht 13
Ontwikkeling van eigen methode 17
Algemene beschouwingen over de kweekproeven en kwalitatieve reacties van de weefselelementen 23
Samenvatting 37
Addendum 41
Tabellen 45

Deel II REGENERATIE VAN HET BAARMOEDERSLIJMVLIES POST PARTUM

Literatuuroverzicht 55
Inleiding tot het onderzoek 66
Inleidende kweekproeven 68
Kweekproeven met direct post partum verkregen weefselmateriaal 73
Onderzoek naar de regeneratie post partum met behulp van microcurettages 81
Samenvattende bespreking over deel II 97

Deel III ENDOMETRIOSIS

Algemeen overzicht 101
Inleiding tot het onderzoek 109
Kweekproeven 114
Samenvatting en interpretatie 119
Nabeschouwing 120

Deel IV OPMERKINGEN WELKE DE BIOLOGIE VAN HET BAARMOEDERSLIJMVLIES BETREFFEN . . . 123

SAMENVATTING 133

SUMMARY 139

LITERATUUR 147

INLEIDING

De theorie van De Snoo aangaande de genitoblasten, is voor mij aanleiding geweest het „gedrag in vitro" van delen van de menselijke baarmoeder te bestuderen.

Genoemde onderzoeker nam aan dat in de genitaalsfeer van de vrouw veelvuldig min of meer onrijpe, embryonale cellen voorkomen. Deze cellen zouden een rol spelen in fysiologische en pathologische processen. Tot deze opvatting was De Snoo gekomen door zijn studie over de endometriosen, terwijl hij steun voor zijn theorie meende te mogen zien in waarnemingen betreffende de regeneratie post partum van het baarmoederslijmvlies: dit slijmvlies zou namelijk niet genezen zoals een chirurgische wond, maar regenereren uit embryonale, multipotente cellen, welke zich normaliter in de baarmoederwand zouden bevinden. Deze theorie heeft mij eerlijk gezegd bekoord; misschien omdat zij, althans ogenschijnlijk, een verklaring geeft voor een aantal moeilijk te doorgronden feiten. Wanneer ik uitspreek dat zij voor mij een geniale gedachtengang weergeeft, dan wil hiermede niet gezegd zijn dat ik in de waarheid ervan geloof.

Kritiek op een theorie uit zich veelal in de vorm van het weergeven van overwegingen, welke de argumenten van de auteur trachten te ontzenuwen.Het is duidelijk dat wanneer zulk een poging slaagt, hiermede de opvatting zelf nog niet is weerlegd. Slechts werd aan het licht gebracht dat voor de staving geen goede gronden werden aangevoerd.

In deze verhandeling wordt een dergelijke gedragslijn niet gevolgd: de motivering van De Snoo wordt niet beoordeeld, maar voor het bestaan van genitoblasten wordt als criterium de waarneembaarheid gesteld.

De vraag kwam op, of de weefselkweek niet een methode van experimenteren is, welke *zichtbare* gegevens zou kunnen verschaffen over het al of niet voorkomen van deze multipotente cellen. Het antwoord kon alleen het experiment geven.

Een enkel woord ter verduidelijking van de structuur van deze studie is nu gewenst.

deel I Na een kort literatuuroverzicht over de weefselkweek van menselijke uterusmucosa, wordt de ontwikkeling van de door mij gevolgde methode behandeld. Daarna volgt een hoofdstuk met algemene beschouwingen en met gegevens betreffende de kwalitatieve reacties van de gekweekte weefselelementen.
Bij de proeven die ter oriëntatie werden verricht, bleek namelijk het kweken van baarmoederslijmvlies niet gemakkelijk uitvoerbaar te zijn. De resultaten waren aanvankelijk zeer onbevredigend: degeneratie en celnecrose beheersten het beeld. Er werd derhalve gezocht naar wegen om deze verschijnselen te beperken. Daartoe onderging de techniek ter verkrijging van weefselstukjes wijzigingen; bovendien werd de samenstelling der voedingsbodems vele malen veranderd; in de hoop op gunstiger resultaten werden er allerlei stoffen aan toegevoegd — ook hormonen. Mede door deze uiteenlopende omstandigheden reageerden de weefselelementen op onderscheidene wijzen. Er kwamen hiermee reactiemogelijkheden van de weefselelementen aan het licht. Het is wellicht nuttig de lezer van deze gedragingen op de hoogte te brengen, voordat het eigenlijke probleem aan de orde komt.
Aan het einde van dit deel bevinden zich tabellen met de belangrijkste gegevens over de bijbehorende experimenten.

deel II In dit deel wordt het oorspronkelijke probleem te berde gebracht. Dit deel begint met een hoofdstuk over de regeneratie van de uterusmucosa post partum. Behalve de zienswijze van De Snoo komen ook de opvattingen van andere auteurs ter sprake. Vervolgens komt aan de orde de vraag naar de lokalisatie van de genitoblasten: het antwoord hierop is namelijk bepalend voor de aard van het voor de experimenten nodige weefselmateriaal. De kweekproeven welke in verband staan met het onderzoek naar de regeneratie van de uterusmucosa post partum worden besproken. De vraag in hoeverre deze experimenten een oordeel geven over het al of niet bestaan der genitoblasten komt ter tafel.
Het leek gewenst het vraagstuk der regeneratie post partum van de uterusmucosa ook langs andere weg te benaderen. Het kweekexperiment werd derhalve losgelaten. Nu werd bij kraamvrouwen — op verschillende tijdstippen na het beëindigen der dracht — met een microcurette een mucosafragmentje uit de uterus verwijderd voor histologisch onderzoek.

Het welslagen van het kweken van endometrium heeft mij verleid tot een aantal proeven die voor het probleem der genitoblasten niet van belang waren. Ze staan vermeld in deel III, dat handelt over de endometriosen. *deel III*

Een der veelvuldig geciteerde opvattingen over de ontstaanswijze van deze afwijking is die van SAMPSON. Deze auteur neemt aan dat er tijdens de menstruatie bloed en flarden slijmvlies door de tubae kunnen vloeien. Bijgevolg kunnen mucosadeeltjes als zaailingen op het oppervlak van het kleine bekken een plaats vinden. De zaailingen beschouwt men als bron van de endometriosishaardjes op de serosa en in de daaronder-gelegen organen.

Vooropgesteld dat deze versleping bestaat en dat levend en levensvatbaar slijmvliesmateriaal het buikvlies bereikt, mag men dan ook aannemen dat er een endometriosishaard kan ontstaan? En zo ja, welke processen zullen hieraan te pas komen? Hiertoe leek het van belang het gedrag van de weefselelementen na te gaan als mucosa en serosa tezamen en met elkaar in contact, in vitro zouden gekweekt worden.

Enkele uitkomsten van deze studie kunnen m.i. het begrijpen van sommige vaak voorkomende processen in de uterusmucosa bevorderen. Met een aantal suggesties worden ze beschreven in deel IV, dat de titel draagt: „Opmerkingen welke de biologie van het baarmoederslijmvlies betreffen." *deel IV*

In dit geschrift is welbewust nagelaten elke verrichte proef in extenso te beschrijven; het zou de leesbaarheid van de verhandeling niet ten goede zijn gekomen, als het anders was gebeurd.

WEEFSELKWEEK MET MENSELIJK BAARMOEDERSLIJMVLIES

LITERATUUROVERZICHT

Aangezien bij de eigen proeven uitsluitend menselijk weefsel werd gebruikt, blijft dit overzicht beperkt tot de belangrijkste onderzoekingen op het gebied van het kweken van menselijke uterusmucosa en tot de daarbij verrichte waarnemingen.

In 1926 zijn Mayer en Heim erin geslaagd endometrium van de proliferatiefase te laten leven; op de 5de kweekdag konden zij uitgroei van cellen waarnemen. Deze onderzoekers twijfelden echter of ze met epitheliale of met mesenchymale proliferatie te doen hadden. Het morfologisch aspect deed het eerste vermoeden. Ook wat zijn volgende proeven aangaat heeft laatstgenoemde onderzoeker nog die onzekerheid vermeld. Caffier zag zich voor dezelfde moeilijkheid geplaatst (1928), maar hij identificeerde de celmembraan aan de rand van zijn culturen tenslotte als epitheel (1931).

Genoemde auteurs hebben met mucosa geëxperimenteerd welke zich in verschillende stadia van de cyclus bevond. Weliswaar konden zij steeds groei constateren, maar zij meenden dat de groei sterker was, als ze van premenstrueel slijmvlies waren uitgegaan. Krachtiger uitgroei werd eveneens gezien bij stukjes decidua, indien de graviditeit slechts enkele maanden had bestaan. Decidua verkregen na een uitgedragen zwangerschap vertoonde die activiteit niet. Dit gold ook voor endometrium waarvan de draagster in de menopauze was gekomen. Bij mucosa van neonatae werd weer wel migratie van cellen in de omgeving waargenomen. Behalve de sluierachtige membranen van epitheliaal karakter werd ook uitgroei van bindweefsel gezien. De auteurs beschrijven hoe de bindweefselcellen uit hun verband losraken en fagocytaire eigenschappen kunnen aannemen (macrofagen; ook de onderzoekingen van Kiszely, 1953, dienen in dit verband genoemd te worden).

De waarnemingen van Azumi zijn hiermee in zoverre in tegenspraak

dat hij heeft geconstateerd, dat slijmvlies in de postmenstruele fase het krachtigst groeit; de mucosa van het intermenstruele en premenstruele stadium vertoonde een zwakkere groei en die betrof speciaal de bindweefselcellen. Hij heeft opgemerkt dat de klierepitheelcellen beter geconserveerd bleven, als van premenstrueel slijmvlies was uitgegaan.
Traut heeft in hoofdzaak slechts woekering van stromacellen waargenomen; doorgaans bestonden de culturen slechts uit mesenchymale elementen, terwijl enkele spaarzame weefselstukjes juist alleen uit epitheliale cellen waren opgebouwd; formatie van klierbuizen werd daarin niet gezien.
De technieken en methoden der verschillende onderzoekers zijn niet gelijk. De gegevens hierover zijn vaak te beknopt, zodat men niet altijd een goede voorstelling van de gang van zaken kan verkrijgen.
Vaak werd het slijmvlies door middel van curettage verkregen (Heim, Caffier), er werd echter ook met slijmvlies gewerkt dat van operatiemateriaal afkomstig was (Traut, Hirsch en Jones).
In de samenstelling van de media welke als voedingsbodem dienst deden zijn grote verschillen. Heim bijvoorbeeld kweekte meestal op een mengsel van menselijk plasma: kippeplasma (1 : 1) met toegevoegd kippeëmbryonenextract. Caffier gebruikte behalve menselijk plasma, kippe-, konijne- en apeplasma met homologe of heterologe embryonenextracten; Traut een mengsel van een fibrinogeenoplossing en een Tyrode-oplossing. Ook werden de kweekproeven niet altijd even lang voortgezet.
De wens de resultaten te verbeteren komt tot uiting in het zoeken naar gunstiger media. Immers men wilde verschijnselen van instandhouding van het weefsel en van groei bevorderen, terwijl men degeneratie, necrobiose en necrose trachtte te beperken. Heim nam in plaats van embryonenextract, orgaanextracten van thymus en milt; voordelen leverden deze wijzigingen niet op. De verschillende plasmata brachten Caffier geen versterking van de groei; in het gebruik van homoloog en heteroloog plasma merkte hij geen verschil.
De voor de hand liggende gedachte dat extracten van organen, waarvan het increet het baarmoederslijmvlies doet reageren, een gunstig effect zouden hebben, werd aanleiding tot het nemen van nieuwe experimenten. Extract van de eierstok bracht geen sterkere groei teweeg (Heim). De toevoeging van het hormoon folliculin (handelspreparaat) gaf ook geen beter resultaat (Heim, Caffier). Terloops zij opgemerkt dat deze laatste onderzoeker van prolan evenmin een nuttig effect zag. Traut meende zelfs dat, als hij follikelvocht, uit menselijke follikels verkregen, in plaats van embryonenextract toevoegde, er een remming van de groei

optrad; extract van menselijke corpora lutea gaf daarentegen volgens deze onderzoeker een activering.

Corinaldesie bracht delen van menselijke corpora lutea en follikels samen met het autologe slijmvlies op de voedingsbodem. Hij meende nu dat de celmigratie werd gestimuleerd, en wel van de epitheel- en de stromacellen beide.

In 1950 publiceerden Stein en Stuermer hun onderzoekingen. Zij kweekten gedurende 7 dagen; als medium werd een mengsel van serum volgens Parker met een Tyrode-oplossing gebruikt, of het synthetisch medium volgens White.

Het bleek dat voor de handhaving van het weefsel een prolifererend slijmvlies een hogere O_2 spanning (60—80 %) behoefde, dan een slijmvlies in de secretiefase (10—20 %). Werd het weefsel enkele dagen bij 4—5° C. bewaard alvorens gedurende 3 dagen bij 37° C. gekweekt te worden, dan hadden de epitheelcellen van het prolifererend slijmvlies een normaal aspect, die van het secernerend slijmvlies waren necrotisch. Een pH 7,2—7,4 was het gunstigst voor het kweken van een slijmvlies in de proliferatiefase, met een mucosa in de secretiefase kreeg men de mooiste resultaten bij een pH 6,8—7,0. Degeneratieve veranderingen traden later op indien bij lagere temperatuur werd gekweekt (Randall, Stein en Stuermer).

Uitvoeriger wordt hier stilgestaan bij de uitkomsten van Hirsch en Jones (1933). In de eerste plaats omdat de uitgebreidere beschrijving dit ook toelaat en bovendien, omdat hun bevindingen direct aanknopingspunten geven met de uitkomsten van eigen experimenten. Het materiaal was door middel van uterusextirpatie verkregen; stukjes endometrium van 2-4 mm^2 oppervlakte werden geëxplanteerd in een medium, dat bestond uit gelijke delen plasma (waarin heparine 1 : 10000 was toegevoegd) van kraamvrouwen en endometriumextract in Tyrode-oplossing. De kweek geschiedde in dekglazen; om de 1—3 dagen werden de weefselstukjes in vers medium omgezet.

In de regel bleek het medium om de weefselfragmenten binnen 24 uur vervloeid. De groei van de epitheelcellen was hier niet in vlakke celmembranen: het epitheel van de culturen welke 10—14 dagen of langer leefden, bedekte het stromagedeelte van de cultuur, zodat een afgekapseld geheel ontstond. Fibroblasten groeiden dan ook in de vorm van driehoekige cellen met lange fibrillen langs de hoeken van slechts enkele culturen uit. Het oppervlakte-epitheel verdikte zich tot 2—3 cellagen en toonde soms kleine, naar buiten gerichte, blinde knopvormige uitspruitsels; ook het klierepitheel werd meerlagig. De explantaten van

10—14 dagen kweekduur waren kleiner geworden door verlies van weefsel. Dit werd veroorzaakt door fragmentatie in het vervloeide medium en door afbrokkeling ter gelegenheid van het manipuleren bij het overzetten van de culturen.
Weefselstukjes welke een maand leefden hadden weinig oorspronkelijk fibrillair stroma en waren bedekt door een enkele laag van grote kubische epitheelcellen. De normale relatie van het epitheel ten opzichte van het stroma bleef behouden; slechts zeer zelden ontstond de indruk alsof het epitheel infiltrerend groeide.
Het epitheel van de tubuli was gedesquameerd, lag vrij in het lumen; een regeneratie vanuit de basale laag van de klierbuizen trad op; mitosen in de epitheelcellen waren veelvuldiger in de jonge dan in de oude culturen. Het stadium, waarin het slijmvlies bij het begin van de proef verkeerde wordt niet aangegeven; ook wordt niet vermeld welke laag van het slijmvlies geëxplanteerd werd. Dit laatste wordt trouwens maar bij een enkele auteur gevonden, bijvoorbeeld bij Caffier, maar deze beperkt zich tot de mededeling, dat het premenstruele slijmvlies hetzelfde resultaat geeft ook wanneer geen basale weefselelementen werden mede genomen.

De kweekproeven met menstruerend slijmvlies worden besproken onder het hoofdstuk „endometriosis".

ONTWIKKELING VAN EIGEN METHODE

Aanvankelijk werd bij de kweekproeven uitsluitend met slijmvlies (zonder spierelementen) gewerkt. Dit weefsel werd verkregen door middel van een microcurettage.

De vrouwen bij wie deze ingreep werd verricht, waren als patiënten ingeschreven bij de Vrouwenkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Zij bevonden zich in de geslachtsrijpe periode; geen van hen was ernstig hormonaal gestoord. Alleen die patiënten bij wie geen contra-indicatie voor deze ingreep bestond, werden aan deze handeling onderworpen. Terloops zij vermeld dat geen schadelijke gevolgen van de microcurettages zijn gezien. Bij iedere vrouw (13 in totaal) werd eenmaal een slijmvliesstrookje verwijderd en wel op de 7—12de dag na het begin van de laatste vloeiing. Het histologisch onderzoek van een deel van het materiaal, toonde elf maal een proliferatiestadium en twee maal werd begin secretiefase gediagnostiseerd.

Het slijmvliessliertje werd opgevangen in een gekoelde, steriele oplossing volgens Gey en vervoerd naar het Laboratorium voor Cytologie en Experimentele Histologie. Nadat het weefsel — voor zover doenlijk — van bijmenging met bloed was gezuiverd, werd het in een kweekkamer op een steriele glazen plaat in kleine fragmenten gesneden. Dit gebeurde uit de hand, met behulp van een cataractmesje. Het doel was parten van gelijke grootte te verkrijgen. Teneinde dit te bevorderen lag onder de glazen plaat een millimeterpapier: steeds was dus bij het snijden een voorbeeld van maat zichtbaar.

De aldus verkregen fragmenten werden in een steriele oplossing volgens Gey gekoeld bewaard, totdat voldoende stukjes aanwezig waren om met het inzetten van de kweekproef te kunnen beginnen. Gewoonlijk werden deze slijmvliesstukjes (explantaten) dan met behulp van een steriele pipet volgens Pasteur in de (embryonen)kweekbakjes op de gestolde voedingsbodem — als oppervlakteculturen — gelegd. De druppel oplossing volgens Gey welke door deze manipulatie de cultuur omgaf, werd afgezogen. De uitwendige diameter van de pipet varieerde van

2—2½ mm. Slechts zelden werd gekweekt op dekglazen volgens de techniek van de hangende druppel. Enige malen werd „patching" toegepast; hierbij wordt de cultuur met een filmpje medium overdekt.
De hoeveelheid medium bedroeg per bakje 6—8 druppels. Steeds werd als laatste bestanddeel plasma toegevoegd: op deze manier werd de gelegenheid geschapen het geheel flink te roeren, vóórdat stolling optrad. Dit mengen bevorderde de verdeling van de verschillende bestanddelen; bovendien werd de oppervlakte van het gestolde medium hierdoor licht concaaf. Nadat de kweekbakjes met geparaffineerde deksels luchtdicht waren afgesloten, werden ze in de broedstoof bij 37° C. geplaatst.
Proeven met verschillende mengsels autoloog plasma en menselijk, foetaal hersenextract werden genomen; eveneens werd geëxperimenteerd met media, waarin sporen van voornoemd extract en wisselende hoeveelheden autoloog plasma en oplossing volgens Gey voorkwamen. Daarnaast werd een serie ingezet, waarbij extra O_2 aan de lucht in de kweekbakjes werd toegevoegd. Deze modificaties gaven geen frappante verbetering van de resultaten.
Ook de wijzigingen in de techniek van het omzetten van de cultuurtjes stelden in dit opzicht teleur: wanneer de explantaten vóór het omzetten in ijsgekoelde oplossing volgens Gey waren bewaard, maakte dit geen verschil met culturen welke waren bewaard in oplossing volgens Gey van kamertemperatuur, noch onderscheidden zij zich van die weefselstukjes, welke met de pipet direct, dus zonder passage, van het oude kweekbakje in het nieuwe waren overgebracht. De microcurette en de recordspuit welke in contact waren geweest met formoldamp, werden voor het gebruik met gedistilleerd water gekookt. Een gunstig effect bleef uit.
Wat was namelijk de grief bij het bekijken van de explantaten na het kweken? Dit, dat de meeste culturen, onder andere door verlies van weefselelementen, spoedig zeer klein waren geworden.
De oplossing van de moeilijkheden werd nu in een andere richting gezocht: de culturen werden na verschillende tijdsduur omgezet. Tijdens deze proeven bleek dat sommige stukjes weefsel zelfs na geruime tijd continu kweken nog in een behoorlijke staat verkeerden. Bij deze experimenten werd zonder verversing van voedingsbodem tien dagen gekweekt. Het inzicht werd verkregen dat dit gunstig effect waarschijnlijk te danken was aan de goede toestand, met name aan het weinig beschadigd zijn van het weefselmateriaal.
Het feit dat na bovenbeschreven wijzigingen in de proeven geen gun-

stiger resultaat werd gezien, wettigt dan ook niet de conclusie dat van deze modificaties geen invloed zou zijn uitgegaan. De mogelijkheid bestaat dat een eventuele invloed in de gegeven situatie niet in het histologisch aspect van het gekweekte slijmvlies tot uiting is gekomen. En deze situatie wordt voor een belangrijk deel bepaald door de toestand waarin het slijmvlies vanaf het begin van de proef verkeert.

Een keer ten goede trad op toen het materiaal door middel van operatie werd verkregen. De weefselstukjes behielden tijdens het kweken een behoorlijk volume, de explantaten gedroegen zich op dit punt homogeen. Het procédé dat in de nu volgende periode werd gevolgd kwam hierop neer: Na een supravaginale uterusamputatie of uterusextirpatie werd het preparaat steriel opgevangen. Het cavum uteri werd geopend, een deel van het slijmvlies met de aangrenzende spierlaag werd en bloc verwijderd. In gekoelde, steriele oplossing volgens Gey werd dit weefselstuk naar het laboratorium vervoerd en aldaar bewerkt. Deze handelwijze maakte het mogelijk de verschillende lagen van het slijmvlies te scheiden. Ook kwam nu de basale laag met de daarin en daaronder liggende spiervezels binnen het bereik. Naderhand werd de methode in zoverre gewijzigd dat direct na het openen van de baarmoederholte, in de operatiekamer, de diverse lagen met behulp van een cataractmesje werden uitgesneden. In deze gevallen werd het weefsel evenwijdig aan het slijmvliesoppervlak gekliefd. Niet altijd werd parallel aan de slijmvliesoppervlakte gewerkt; soms werden dunne schijfjes verwijderd, welke de gehele slijmvlieslaag met een deel van de spierlaag bevatten; de snijrichting was in deze gevallen dus loodrecht op het slijmvliesoppervlak. Op een glazen plaat werd het weefselmateriaal weer in kleinere fragmenten verdeeld. Het uitsnijden van het weefsel in de operatiekamer, waarbij de baarmoeder of een groot deel ervan in de hand kon worden gevat, kostte betrekkelijk weinig inspanning. De met deze techniek verkregen explantaten waren minder gekneusd en doorbloed.

Dankbaar ben ik voor het ontvangen materiaal (in totaal 50 uteri). De preparaten kwamen voor het merendeel uit de Leidse Academische Vrouwenkliniek (Hoofd Prof. Dr A. J. M. Holmer). Enkele werden ontvangen door bemiddeling van de collegae K. A. F. Houwert en A. Stehouwer (Den Haag), R. H. Gevers (destijds in Den Haag), A. H. Ferguson (Leiden) en wijlen Dr M. Keij (Leiden). Het behoeft geen betoog dat, daar een indicatie tot amputatie of extirpatie aanwezig was, er meestal aanzienlijke afwijkingen aan de uteri gevonden werden. Veelal bestond een myomateuze degeneratie. De leeftijd van de patiënten lag gewoonlijk boven de veertig jaar.

Een ander deel van het materiaal werd uit de uterus verwijderd direct nadat het ei d.m.v. Sectio Caesarea geboren was. De uterus bleef in situ; uit de insertieplaats van de placenta en/of uit het gebied daarnaast, werd een reepje weefsel ter grootte van ½—3 cm uit de binnenvlakte van de uteruswand gesneden en wel zodanig dat een dun laagje spierweefsel werd medegenomen. Ook deze weefselreepjes werden in het laboratorium op de bekende wijze bewerkt.
De door onze handeling ontstane wondvlakten werden na de contractie van de baarmoederspier zo klein, dat ze nauwelijks meer zichtbaar waren.
Daarnaast zijn nog delen van embryonale en neonatale uteri van kort ervoor gestorven vruchten bij de weefselkweek ingeschakeld.
Het „verloskundig" materiaal ontving ik, dank zij de medewerking van Prof. Holmer, uit de Leidse Academische Vrouwenkliniek.

De grootte van de cultuurtjes varieerde van 1-1-1 mm tot 1-1-2 à 3 mm. De explantaten werden zowel met de pipet volgens Pasteur als met het mesje ingezet. Het aantal per bakje bedroeg 4—6.
In de regel ontstond er spoedig om de explantaten een vervloeiingszone. Hierdoor werd het mogelijk de culturen zonder enige moeite met de pipet volgens Pasteur om te zetten. Deze omzetting vond gewoonlijk om de vier dagen plaats. Langer dan 28 dagen werd niet gekweekt. Bij het inzetten van de explantaten werden soortgelijke weefselstukjes achtergehouden. Ook werd een deel slijmvlies, dat nog alle lagen bevatte, bewaard. Al deze weefseldelen werden gefixeerd in een oplossing van Bouin Hollande. De explantaten welke bij een omzetting aan de kweekproef onttrokken werden, ondergingen eenzelfde lot. Na fixatie werd ingesloten in paraffine; de culturen werden gesneden in serie. De coupes van ongeveer 8μ dikte werden met haematoxyline-eosine of azokarmijn-anilineblauw (Azan) gekleurd.
Als bestanddelen van de media werden vaak gebruikt:
Autoloog en homoloog plasma. Enige malen was voor het afnemen van het bloed aan de vrouwelijke donores menformon en/of progesteron toegediend.
Zwangereplasma. Dit was afkomstig van gezonde gravidae; in de regel bevonden deze vrouwen zich in de laatste weken van de dracht.
Na voedselgebruik wordt het plasma rijk aan colloidaal vet en deze omstandigheid is ongunstig voor het kweken. Het bloed werd daarom afgenomen nadat geruime tijd was gevast.
Met behulp van een spuit volgens Luër waarin 1 cc heparine-oplossing,

werd 19 cc bloed opgezogen. Vervolgens werd dit bloed snel in een gekoelde, geparaffineerde buis opgevangen en 5 minuten gecentrifugeerd bij 3000 toeren/minuut. De bovenste laag werd daarna overgebracht in een soortgelijke buis en bewaard bij O° C. De oplossing van heparine was zo gekozen dat de uiteindelijke verdunning in het plasma 1 : 10000 bedroeg.

Haneplasma. Aangezien vogelplasma zeer langzaam stolt werd geen heparine toegevoegd. Met behulp van een geparaffineerde, steriele canule werd het bloed uit een arteria carotis genomen en in gekoelde, geparaffineerde buizen opgevangen. Na 5 minuten centrifugeren bij 3000 toeren/minuut werd de bovenste vloeistof afgepipeteerd en in soortgelijke buizen bij 0° C. bewaard.

Menselijk foetaal hersenextract. Bij een foetus van 3½—5½ maand werden de hersenen steriel uit de schedel genomen en, na verwijdering van de pia mater en plexus chorioïdeus, in kleine stukjes gesneden. Deze werden 24 uur bij +4° C. droog bewaard. Vervolgens werden ze in de weefselpers volgens Wolff tot brij verwerkt, om daarna met gelijke volume-hoeveelheid oplossing volgens Gey gemengd te worden. Dit mengsel nu werd een half uur gecentrifugeerd bij —3 tot 0° C. (3000 toeren/minuut). De bovenstaande vloeistof werd met een pipet afgezogen en kreeg per cc 2E streptomycine. Na testen op glucose-bouillon (24 uur bij 37° C.) werd het extract, indien steriel bevonden, bij —20° C. bewaard.

Menselijk placenta-extract. De placenta werd bij een Sectio Caesarea steriel opgevangen. De decidua aan de moederlijke kant werd afgeknipt. Van het nu zichtbare choriale weefsel werden stukjes afgenomen, welke in oplossing volgens Gey gedeponeerd werden. Teneinde ze grotendeels van bloed te zuiveren werd vervolgens vier maal gespoeld met deze vloeistof. Daarna werden de stukjes 24 uur in een oplossing volgens Gey bewaard bij O° C. Het weefsel werd dan nog fijner verdeeld en het mengsel werd daarna een half uur gecentrifugeerd (8000 toeren/minuut). De bovenstaande vloeistof werd nogmaals een half uur afgedraaid. Per cc extract werd 1 of 2 E streptomycine bijgevoegd. Vervolgens werd getest op glucose-bouillon. Het extract werd geplaatst in een vriestank bij —20° C.

Oplossing volgens Gey.

NaCl	8.—	KH_2P0_4	0,025
KCl	0,38	Na_2HP0_4. $12H_20$	0,30
$CaCl_2$	0,13	dextrose	1.—
$MgCl_2$. $6H_20$	0,21	aq. bidest.	ad 1000.—
$NaHC0_3$	0,25		

Het spreekt vanzelf dat het slagen van een weefselkweek onder meer afhankelijk is van het inachtnemen van een nauwgezette steriliteit. Als middel ter bescherming tegen infectie, heb ik dankbaar gebruik gemaakt van een toevoeging van 1—20 E streptomycine per cc aan de oplossing volgens Gey, het placenta- en hersenextract.
Desondanks stoorde bacteriële besmetting wel eens de goede gang van zaken.

ALGEMENE BESCHOUWINGEN OVER DE KWEEKPROEVEN EN KWALITATIEVE REACTIES VAN DE WEEFSELELEMENTEN

De bevindingen werden op schrift gesteld na bestudering van alle proefnemingen. Om het even welke laag van het slijmvlies werd gekweekt en in welke fase dit slijmvlies zich bevond, onverschillig of behalve mucosa ook spierelementen in de proef betrokken werden, ieder experiment kreeg de aandacht. Afgezien van deze verschillen waren er andere omstandigheden, welke de verscheidenheid in de proeven groot maakten. Men denke aan de wisselende samenstelling van de media. De veranderingen welke zich aan en in de geëxplanteerde weefselsstukjes voltrokken, gaven vele, uiteenlopende beelden. De interpretatie ervan was niet terstond duidelijk. Tijdrovende observatie en vergelijking onthulden vaak hun wijze van ontstaan.

Bij het lezen van de beschrijving van de reacties van de weefselelementen zal nu en dan de vraag naar de oorzaak hiervan opkomen. Helaas, veelal is geen bevredigend antwoord te geven. Men zal zich hierover niet verbazen, als men zich heeft gerealiseerd, dat bij verandering van voedingsbodem meestal niet één agens varieert, maar een complex van wijzigingen optreedt welke de onderzoeker ontgaat. Zo tast men in het duister omtrent de mutaties welke ontstaan in een medium, na toevoeging van een weefselextract. De samenstelling van zulk een extract is zelfs niet nauwkeurig bekend. In zulk een situatie mag men al tevreden zijn, indien er een verband gelegd kan worden tussen de gedragingen van het weefsel en de omstandigheden, waaronder het kweken plaats vond. De moeilijkheden zijn echter nog niet afgelopen: dezelfde reactie werd namelijk soms in verschillende omstandigheden gezien; bovendien reageerden de explantaten, door welke oorzaak dan ook, niet gelijkluidend en homogeen, bijv.: van vijf culturen zijn er op een gegeven moment twee tot bijna optisch lege epitheelzakjes geworden, terwijl twee andere

uitgebreide necrosis te zien geven; in het vijfde explantaat is op één plaats veel stromaweefsel intact gebleven.

Het is niet mogelijk de verschillende lagen van het slijmvlies als zuiver gescheiden te denken, laat staan ze te scheiden. Van de explantaten van de basale laag bevatte een deel spierelementen, een ander deel spongiosa-elementen. Deze onzuiverheden hadden tot gevolg nog menigvuldiger reacties. Een lijn hierin te ontdekken was niet eenvoudig. De verworven indruk met exacte methoden te verifiëren zou niet wel uitvoerbaar zijn geweest. Deze leemte heeft tengevolge gehad, dat dit hoofdstuk nagenoeg beperkt blijft tot kwalitatieve reacties. Slechts zelden konden kwantitatieve problemen worden behandeld.

Achtereenvolgens zullen ter sprake komen:

afkapseling en *vorm* van het explantaat,

epitheel: proliferatie, secretie, regeneratie, necrose (degeneratie).

Bij de bespreking van de reactie van het stroma is uit praktische overweging deze volgorde gekozen:

stroma: necrose (degeneratie), proliferatie, regeneratie, deciduatie, dissociatie. Hierna worden nog enkele opmerkingen over het *collageen* gemaakt.

Ter verduidelijking van de beschrijving van de ontstane beelden zal nu en dan een afbeelding worden gegeven. Ook zullen cijfers en letters van preparaten worden vermeld. Aan het slot van dit hoofdstuk vindt men een tabel, aan de hand waarvan de bijbehorende kweekproeven kunnen worden opgezocht.

afkapseling

Bij het inzetten bezaten de weefselstukjes in de regel epitheelcellen. Indien de oppervlakkige laag van de mucosa gekweekt werd, waren er niet alleen doorgesneden klierbuizen, welke op de rand van de cultuur uitmondden, maar ook cellen van de oppervlaktebekleding aanwezig. Bij een diepere laag van de mucosa zijn de klieren alleen de bron van het epitheel.

Vaak was de rand van het explantaat reeds partieel met epitheel bedekt, ook wanneer geen oppervlakte-epitheel was medegenomen. In deze gevallen was een klierbuisje min of meer evenwijdig aan zijn lengteas gespleten en kwam een gedeelte van de wand van het buisje aan de oppervlakte van de cultuur te liggen.

Vanuit het voorhanden epitheel werd het explantaat omgroeid. In sommige experimenten was deze afkapseling reeds de 2de of 3de dag voltooid; ook werd waargenomen dat op de 4de dag van het kweken nog niet alle culturen bedekt waren met epitheelcellen (prep. 2525).

In sporadische gevallen was de epitheelring op de 8ste dag nog niet volledig gesloten.
Factoren welke op de snelheid van afkapseling van invloed zijn, zijn o.a. de grootte van het explantaat en het feit of veel of weinig epitheelcellen reeds bij het inzetten van de proef de rand van de cultuur bedekten. Ook kon niet aan de indruk ontkomen worden dat epitheel moeizaam over spierweefsel heentrekt. Het was niet duidelijk of, en zo ja in hoeverre, de samenstelling van het medium een grote rol speelde. In die gevallen waar de voedingsbodem vast van consistentie was, had de afkapseling bij de meeste stukjes binnen de 4 dagen haar beslag gekregen (prep. 2608). De gewoonlijk optredende liquifactie van het medium rond de cultuur (door de epitheelcellen veroorzaakt?) zal waarschijnlijk de snelheid van dit proces mede bepalen.
Door de epithelialisatie van het weefselexplantaat ontstond een organisch geheel; de kenmerkende structuur van het baarmoederslijmvlies bleef behouden. Het nieuw gevormde epitheel van deze organoidjes was kubisch tot plat en zeker lager dan het oorspronkelijk aanwezige klierbuisepitheel. Deze gesteldheid maakte het mogelijk het preëxistente klierepitheel nog geruime tijd (8-20 dagen) tijdens het kweekexperiment te onderscheiden van het andere epitheel (o.a. prep. 584/590: 8 dagen).

vorm

De aanwezigheid van deze preëxistente klierbuisepitheelcellen aan de rand van het explantaat beinvloedde de vorm van het weefselstuk. Beziet men figuur 1 (controle S.: basale delen van het slijmvlies), dan is het duidelijk dat klierbuisjes zo aangesneden kunnen worden dat het epitheel hiervan uit het explantaat steekt. Wanneer de epithelialisatie zich nu voltrekt krijgt men beelden zoals figuur 2 (prep. 1260). Hierbij puilt een deel van de klierbuis buiten het niveau van de cultuur.
Figuur 3 (controle v. D.: beginnend secretiestadium) vraagt aandacht voor een andere mogelijkheid. Aan dit weefselstuk is te zien hoe de situatie aan de rand kan zijn: beschadiging van het stroma met necrobiose en desintegratie. Van een aan de oppervlakte liggend klierbuisje is de toestand zo dat het trauma (ontstaan door het snijden van het weefsel) de convex naar buiten staande wand gespaard heeft, in tegenstelling tot de concave binnenwand welke necrotisch te gronde zal gaan. De basaalmembraan van de epitheelring is doorbroken. Bij epithelialisatie vanuit de intacte epitheelrest ontstaan beelden zoals figuur 4 (prep. 758) weergeeft. Terloops zij hier vermeld dat in dit explantaat het epitheel nog na 20 dagen kweken als preëxistent klierepitheel is te herkennen. De hier gegeven interpretatie wordt juist geacht. De moge-

lijkheid dat hoger epitheel ontstaan zou zijn tijdens het kweken, kon door observaties niet waargemaakt worden. Naar mijn mening komt ook schrompeling van de culturen als oorzaak van deze beelden niet in aanmerking: de epitheelmantel langs de gehele grens van het explantaat staat te strak en te bol naar buiten.
Zoals verderop zal blijken kan de vorm van het explantaat beïnvloed worden door necrose aan de periferie van het weefselstukje.

epitheel

proliferatie

Nu en dan is in de epitheellaag een rangschikking te zien welke de vorm van een rozet nadert. Naar het mij voorkomt is het juist deze celgroep op te vatten als convex naar buiten gerichte klierepitheelcellen, welke aan de periferie van het oorspronkelijke weefselstukje zijn bewaard gebleven. In het begin werden deze beelden beschouwd als uitingen van het vermogen tot klierbuisformatie. Nu sta ik tegenover deze zienswijze zeer sceptisch.
Men krijgt aan de periferie van de cultuur groeperingen te zien welke de indruk geven van papillaire woekering van epitheel met vorming van kysten. Zijn deze beelden nu ontstaan omdat het epitheel de potentie hiertoe heeft? Indien dit zo zou zijn, rijst de vraag of de prikkel tot deze epitheelproliferatie een normale is. Een andere mogelijkheid is dat deze merkwaardige epitheelformaties zijn voortgebracht door buiten de epitheelcel gelegen krachten. Dat deze wijze van ontstaan niet fictief is moge uit het volgende blijken.
Over het algemeen treedt in een cultuur de necrose op binnen de voltooide epitheelafkapseling. Soms wordt men echter geconfronteerd met een verval van een perifeer deel van het explantaat, vóórdat de afkapseling beëindigd is. De vorm van het explantaat, welke doorgaans — althans tijdelijk — nagenoeg gelijk blijft aan die van het oorspronkelijk ingezette weefselstukje, ondergaat hierdoor een verandering: de epithelialisatie loopt langs een nieuw ontstaan grensvlak (prep. 1483, fig. 5). Daarbij liggen losgeraakte epitheelcellen in een necrotiserende weefselmassa en er kunnen naar mijn mening nieuwe groeperingen onstaan, welke verbinding met de nieuwe epitheelgrens van het explantaat kunnen krijgen.
Wanneer men op grond van beelden zoals figuur 6 (prep. 750) te zien geeft, besluit tot een kystenvorming door een daarop gerichte epitheelproliferatie, kan ik deze wijze van ontstaan niet uitsluiten. De ervaring heeft mij echter geleerd dat voor de ontwikkeling van gelijksoortige beel-

den vaak een andere verklaring acceptabeler is. Figuur 7 (prep. 758) toont holtevorming in de epitheellaag en in figuur 8 (prep. 2040) zijn beelden weergegeven welke weer het vermoeden kunnen wekken, dat oppervlakte-epitheel neiging tot buisvorming heeft. Voor de zienswijze dat verval van weefsel de essentiële factor in deze is, pleit mijn inziens dat het epitheel rond de holte in figuur 7 lager is dan het naburige. Ik kan me voorstellen dat, wanneer epitheelcellen ontaarden, het centrum van verval omgeven blijft of wordt door epitheliale cellen. *)

Dat het epitheel aan de opervlakte af en toe een tendens heeft tot onregelmatige woekering, blijkt uit preperaat 752 (fig. 9). Een explantaat wordt voor een groot deel omgeven door hier en daar meerlagig geworden epitheel, dat knopvormig in de omgeving uitsteekt. Zulke beelden werden echter zelden gezien.

Of en zo ja, in hoeverre voor deze proliferatie abnormale prikkels verantwoordelijk zijn, blijft verborgen. Nooit kon met zekerheid een epitheelregeneratie aangetoond worden welke naar het centrum van het organoidje gericht was.

In de epitheelcellen werden nu en dan kerndelingsfiguren (karyokinese) waargenomen (fig. 10, prep. 758). Een enkele maal zelfs een tripolaire deling (fig. 11, prep. 1925). Deze laatste kan ook onder fysiologische omstandigheden voorkomen.

Samenvattend kan gezegd worden dat het epitheel nu en dan onrustig woekert; de papillaire verhevenheden en kysteformatie welke hier en daar aan de oppervlakte te voorschijn komen, berusten, althans voor het merendeel, op omstandigheden en invloeden welke buiten het epitheel zelf gelegen zijn.

Het epitheel dat van de klierepitheelcellen afkomstig is en het explantaat omgeeft, is lager dan deze kliercellen. Algemeen neemt men aan dat „in de haast het grensvlak te bekleden", de cellen te zeer op vermenigvuldigen zijn ingesteld om volledig tot ontwikkeling te komen. Wanneer de afkapseling voltooid is blijven ze echter klein; een egalisatie komt later alléén tot stand door het platter worden van de klierepitheelcellen. Ongetwijfeld zullen dan ook andere momenten een rol spelen. Ik denk hierbij aan chemische en fysische factoren, welke het gedrag van het epitheel leiden, zonder dat ik deze invloeden maar bij benadering ken. Deze

*) Een mucinekleuring, welke inlichtingen zou kunnen geven over het al of niet bestaan van verslijmende degeneratie, werd niet toegepast.

factoren zullen voor oppervlakte-epitheel andere zijn dan voor het klierepitheel. De aard en de functietoestand van aangrenzend mesenchymaal weefsel zijn momenten die mede bepalend kunnen zijn.
Opvallend is het dat, wanneer klierepitheel door het snijden van het weefsel aan de oppervlakte van het explantaat is gebracht, dit zo lang morfologisch te onderscheiden is (tot 20 dagen). Ja, ook dan wanneer tijdens het experiment de omstandigheden rond het epitheel langs de gehele rand dezelfde lijken. Men is geneigd in deze handhaving van de bestaande vorm een uiting van conservatisme te zien.
De epitheelcellen waren vaak in een goede conditie, de cellen van de buisjes hadden meermalen een hoogcilindrisch aspect. Indien de controlestukjes hiermede vergeleken werden, bleek deze vorm zeker tot 12 dagen in vitro geconserveerd te zijn gebleven (prep. 443). Er zijn geen aanwijzingen beschikbaar gekomen dat tijdens het experiment de cellen hoogcilindrisch kunnen worden.

secretie Het secretie-fenomeen kon tijdens het kweken niet worden opgeroepen. Een enkele maal zag men hoogcilindrische klierbuisepitheelcellen met een onregelmatige begrenzing van de cellen naar het lumen toe, de kernen basaal gerangschikt en apicaal in het grijze protoplasma kleine vacuolen. Indien hier al sprake was van secretie, kon toch niet uitgesloten worden dat deze verschijnselen oorspronkelijk niet in het weefsel aanwezig waren. In preparaat 1729 (fig. 12) waren basaal mooie secreetvacuolen zichtbaar. Het oorspronkelijke weefsel vertoonde beginnende secretiefase: twee dagen kweken hadden het histologisch aspect, wat dit punt betrof, niet gewijzigd. Ook na 8 dagen kweken werd nog secretie waargenomen (prep. 3276, fig. 13). Bij deze proef was het controleweefsel in volle secretiefase. De conclusie moet luiden dat tijdens het kweken het fenomeen tijdelijk, althans qua cytologisch aspect, gehandhaafd blijft. Of er in deze kweekperiode ook nieuwe secreetvacuolen gevormd worden, staat echter niet vast. Interessant is het dat deze secretiefase gevonden werd in een bijna (optisch) leeg epitheelblaasje: van stromacellen was binnen de epitheelafkapseling nagenoeg niets meer te bespeuren. Zijn de stromacellen niet vereist voor de secretiefunctie van de epitheelcellen? Ook in die explantaten waarin tijdens het kweken de deciduale reactie van de stromacellen toenam, werd het secretieproces niet aan de gang gebracht. Als deciduacellen gevormd waren, bleken de epitheelcellen laag, zelfs plat te zijn. In tegenstelling met wat gezien werd bij de stromacellen, kon tijdens het experiment bij de epitheelcellen geen cellulaire modificatie in positieve zin verkregen worden.

Vaak bleef, ook indien stroma en collageen in verval waren geraakt, het epitheel intact. De explantaten werden tot epitheelblazen: binnen de afkapseling waren slechts klierbuizen te ontdekken. Uit dit feit is af te leiden dat het epitheel in de kweekproeven meer weerstand bezat dan het mesenchymale weefsel. Het epitheel van soortgelijke explantaten was soms prachtig (prep. 1138, fig. 14); het had er niets van zijn specificiteit bij ingeboet: de klierbuisjes behielden hun eigen gedaante ondanks het ontbreken van contact met stromaweefsel (zie fig. 2, prep. 1260). Het is moeilijk uit te maken hoelang deze epitheelblazen kunnen leven. Daarvoor reageerden de explantaten individueel te wisselend. Men kreeg de indruk dat ze zeker gedurende 11 dagen konden worden gekweekt.

regeneratie

Het hoogcilindrische karakter van het epitheel van de klierbuizen handhaafde zich niet onbeperkt. Na wisselende kweekduur werd dit lager. Gelijktijdig waren in de lumina resten van kliercellen te vinden. Deze resten waren niet altijd sterk necrotisch: soms was de kleuring fraai. Hier was niet alleen sprake van afstoten van cytoplasma, want ook kernen waren er duidelijk te onderkennen. Ik kreeg de indruk dat hele cellen in het lumen uitgestoten werden (prep. 2403, fig. 15). Het lager worden van de bekleding van de tubuli zou verklaard kunnen worden uit een aaneensluiten van de overgebleven cellen. De prachtige kerndelingsfiguren welke soms in de lage klierepitheelcellen te vinden waren, wezen erop dat ook nog celvermeerdering plaatsvond.
Bij het bestuderen van controlepreparaten van een slijmvlies in de proliferatiefase en beginnend secretiestadium, werden eveneens massale hoeveelheden epitheelcellen in de lumina van tubuli aangetroffen (prep. B. en K.). Deze desquamatie is blijkbaar een verschijnsel dat bij de regeneratie van klierepitheel te voorschijn pleegt te komen. Het lijkt geen postmortaal „kunst"product: de resterende epitheelcellen blijven aaneengesloten liggen.
Meer dan eens werden boven op de cellichamen heldere blazen waargenomen. Deze vielen vooral op als de inhoud van de buisjes sterk necrotisch was geworden en een donkere kleur had aangenomen. De blazen puilden convex in de detritus-massa uit. Vermoedelijk heeft men hier te maken met het uitstoten van proteolytische fermenten welke de detritus oplossen (fig. 16, prep. 2366).

necrose
degeneratie

Bij één proef trad een merkwaardig verschijnsel aan de dag: bij het verval van het perifere deel van de epitheelcellen bleef het centrale (aan het lumen grenzende) part intact (fig. 17, prep. 1125). Een ver-

klaring hiervoor is niet gevonden. Men zou dit proces kunnen zien als een extreme vorm van een verval welke zich gewoonlijk meer gematigd uit. Dit laatste vraagt enige toelichting. In de omgeving van de basaalmembraan der epitheelcellen zijn nu en dan ronde korrels waarneembaar (met Azankleuring zijn ze intensief rood gekleurd). De grootte van deze bolletjes is vaak die van enkele malen een nucleolus. Men ziet ze frequenter bij de klierepitheelcellen dan bij het oppervlakte-epitheel. Deze geconcentreerde eiwitsubstanties zag ik ook in oorspronkelijke slijmvliespreparaten, echter in gekweekte explantaten veelvuldiger. Naarmate de necrose groter was, sprongen de korrels meer in het oog (zie fig. 18, prep. 3239).

Reeds hier wijs ik erop dat de necrose in een klierbuis partieel kan zijn. Het gevolg is dat men preparaten onder de microscoop krijgt welke epitheelstrengen te zien geven die geen verbinding met het oppervlakte-epitheel hebben. Van een klierbuis kan de fundus intact blijven en het middengedeelte in verval geraken. Ja, het is mogelijk dat de detritus, welke uit dit laatste gedeelte ontstaat, reeds opgeruimd is, terwijl het fundusgedeelte nog uit fraai gekleurde cellen bestaat. Over deze partiële necrose zal nader worden gesproken onder het hoofdstuk „regeneratie post partum".

In preparaat 1512 (fig. 19) zijn in een deels tangentiaal getroffen coupe van oppervlakte-epitheel, „insluitsels" in de cellen te zien. Deze namen met Azankleuring een groen-blauwe teint aan. Dit bracht de associatie teweeg dat hier fagocytose van collageen-substanties plaatsgevonden had. Collageen verdwijnt echter in de regel door oplossing: fagocytose van epitheelcellen zou ongewoon zijn. Meer voor de hand liggend is hierin een teken van ontaarding van de epitheelcellen te zien.

Een ander beeld dat belangstelling waard is, bieden de zogenaamde „helle Zellen". Het zijn blazige, ovaalvormige, haast bolvormige, bleke cellen, 2 à 3 maal zo groot als een normale epitheelcel. Ik zag deze vooral in epitheelcellen van klierbuizen. Nu en dan kreeg men de indruk dat deze cellen in de culturen meer voorkwamen dan in het oorspronkelijke slijmvlies (een exacte methode ter bepaling van de frequentie, teneinde deze uitspraak objectieve betrouwbaarheid te geven, werd niet toegepast).

Reeds eerder is er op gewezen dat tijdens het kweken nooit een transformatie van epitheelcellen naar een rijper stadium werd waargenomen. Hoogstens werd het oorspronkelijke stadium, althans qua cytologisch aspect, gehandhaafd. Op grond van de experimenten is er dan ook geen enkele reden te vinden om aan te nemen dat het ontstaan van „helle Zel-

len" een positief gericht proces van voortschrijding inhoudt. Hoe deze cellen ontstaan is uit de proeven niet duidelijk geworden. Bij het bekijken van de coupes kreeg ik de indruk dat de celgrenzen van 2 of 3 naast elkaar gelegen cellen vervagen en verdwijnen. Hierdoor ontstaat een groot, vrijwel optisch leeg, vormsel waarin de schimmen van kernen nog enige tijd zichtbaar zijn *) (prep. 2244 en 2358, fig. 20 en 21). Deze interpretatie doet de vraag opkomen of deze cellen dan wel identiek zijn met de „helle Zellen" welke onder meerderen door Feyrter, Hamperl en Müller zijn beschreven. Het ligt in de lijn van de verkregen gegevens te veronderstellen dat bij de „helle Zellen" in de gekweekte explantaten ontaarding een invloed uitoefent.

Nog een enkel woord over de vorm van de klierbuizen. Deze kan zeer grillig zijn. Het trof mij dat de lumina ruim open bleven ook wanneer geen omringend stroma meer viel te bespeuren (fig. 22, prep. 1786). In een ander preparaat (fig. 23, prep. 2113) waren in een soortgelijk explantaat de wanden van enkele tubuli samengevallen. Het wegvallen van het stroma behoeft blijkbaar op de vorm van de klierbuizen direct geen grote invloed te hebben. Het verband tussen de epitheelcellen onderling en met de collagene basaalmembraan is blijkbaar in staat de vorm van de buisjes enige tijd te handhaven.

stroma

necrose
degeneratie

De voeding van het geëxplanteerde weefsel vindt niet plaats door middel van een circulatiesysteem zoals dit gegeven is in bloed- en lymfvaatstelsel, maar wordt door diffusie van stoffen bewerkstelligd. Ook de schadelijke stofwisselingsslakken worden op deze wijze afgevoerd. Men mag aannemen dat veelal in het centrum van een cultuur deze uitwisseling van producten minder intensief geschiedt. Het had dan ook niets verwonderlijks dat necrobiotische processen telkenmale, en reeds na enkele dagen kweken, in het centrum een aanvang namen en hier sterker voortschreden. Niet zelden echter werd verval ook aan de rand van het explantaat gezien. Een slechte diffusie kan moeilijk als verklaring hiervoor worden aangenomen. Een beter inzicht werd verkregen door de controleweefselstukjes te bestuderen. Hierbij viel het op dat meermalen, en ken-

*) Mucinekleuring werd niet toegepast.

nelijk door het snijden, de cellen in de buitenste zone beschadigd waren. Fig. 24, (prep. controle T.: stukje uit basale laag) geeft een fraai weefselstukje weer; de perifeer gelegen stromacellen vertonen echter tekenen van necrobiose. Interessant was het dat na het bewerken van de bovenste laag van het slijmvlies, het oppervlakte-epitheel een gaaf aspect vertoonde, terwijl het eronder liggende stroma gekneusd was (controle M., fig. 25). Als gevolg ontstaat dan na enige dagen kweken onder de intacte epitheelkapsel een zone, waarin geen levende cel is te ontdekken (zie bijvoorbeeld fig. 44, prep. 1676).

Het verval was wisselend in intensiteit en omvang. De ontaarding vond echter niet eenmaal plaats. Na reiniging van de detritus en soms al vóórdien, konden in het resterende mesenchymale weefsel nogmaals regressieve veranderingen plaatsvinden. De cellen werden kleiner, het chromatine klonterde samen: het protoplasma kleurde zich intensiever rood (Azankleuring) (prep. 1996, fig. 26). Met andere woorden: er was vaak een herhaalde, partiële necrose. Na de ene golf van verval verscheen de volgende. Op deze wijze ontstonden de zogenaamde epitheelblazen, waarover in de vorige bladzijden werd gesproken.

Enkele malen frappeerde het mij dat de stromacellen een blazig opgezwollen uiterlijk hadden, de cellichamen optisch leeg en de kernen nog goed kleurbaar waren (prep. 2663, fig. 27). Waarschijnlijk is hier sprake van een degeneratief stigma. Uitingen van ontaarding meende ik ook te zien in preparaat 1394 (fig. 28). In deze weefselcultuur van basale delen van het slijmvlies van een neonata was een prachtige proliferatie van jonge stromacellen ontstaan. De culturen waren niet alle door epitheel omgeven: zuivere „stroma-parels" waren gevormd. In dit weefsel zag men bij het bekijken van de serie coupes een opheldering komen. De kernen lagen hierin slordig bij elkaar. Soms was een „holte" waarneembaar, welke excentrisch in de opheldering geplaatst was. Dit beeld deed de vraag opkomen of hier sprake kon zijn van epitheelvorming uit mesenchymale cellen. Het antwoord was tenslotte ontkennend; het aspect deed meer denken aan een bolvormige, kysteuze ruimte, waarin vervloeiing was ontstaan, dan aan een echte tubulusformatie.

proliferatie

De reactie van de mesenchymale cellen in de vorm van *proliferatie* was indrukwekkend. Een verdichting van het stroma met hyperplasie van cellen springt in het oog. De kernen van de cellen zijn volumineuzer. Beziet men de desbetreffende preparaten met sterkere vergroting dan blijkt dat de epitheloide cellen in nesten samenliggen. Soms is de rangschikking meer alveolair, in kwabjes, een enkele maal pseudo-tubulair.

De neiging ontstaat in het explantaat een splitsing in een schors- en merggedeelte aan te brengen. Vooral in het eerste is het nestverband van de cellen evident. Deze nesten zijn spaarzaam door collagene fibrillen omgeven; de cellen onderling zijn niet door collageen gescheiden. Het merggedeelte van het explantaat is meer van collageen voorzien. Kerndelingsfiguren (karyokinese) zijn fraai en schijnen frequenter in de buitenste laag van het weefselstuk voor te komen. De gang van zaken is waarschijnlijk zo geweest, dat in de periferie een sterke proliferatie van jonge stromacellen is ontstaan. Elk van deze cellen vormde een nest van jonge cellen, welke (nog) niet door collageen zijn gescheiden. De kapsel van de explantaten werd soms gevormd door afgeplatte stromacellen. Aan de periferie van de culturen waren af en toe enkele cellen waarneembaar, welke ik niet goed kon thuis brengen. Ze hadden een endotheelachtig of epitheelachtig voorkomen. Ook figuur 29 (prep. 1394) en figuur 30 (prep. 1372) geven een goed beeld van de stroma-proliferatie.
Opvallend was dat, indien een onbetwistbare stromareactie had plaatsgevonden, de epitheelbekleding geen grote staat voerde. Het omgekeerde kon ook gezegd worden. Als voorbeeld haal ik aan preparaat 1372 (fig. 31) : het rechter deel van de cultuur is met plat epitheel afgekapseld, het linker deel, waarin de stromacellen nagenoeg ontbreken, heeft een hoger epitheel. Bij de bespreking van de reactie van het epitheel werd een soortgelijk verschil opgemerkt tijdens de ontwikkeling van deciduale cellen. Dat een fraaie stromareactie van epitheloide cellen ook bij materiaal van volwassenen kan worden opgeroepen, daarvan getuigen preparaat 2030 (fig. 32) en preparaat 1083 (fig. 56 en 57).

regeneratie

Behalve proliferatie werd *regeneratie* waargenomen. Vanuit overlevende stromacellen ontstond een zeer ijl, losmazig, kleincellig bindweefsel, soms in reticulair verband gelegen (prep. 1311, fig. 33). Kerndelingsfiguren werden in dit weefsel niet gezien, wel bevatten de kernen van de bindweefselcellen veel grove chromatinekorrels. Deze werden als teken van grote activiteit van de cel opgevat.
Behalve dit kan men zien hoe het straalsgewijze verlopende stromaweefsel het explantaat doorgroeit. Soms maakt het beeld de indruk, alsof een tubulus of een restant van een bloedvat in het centrum van deze straalfiguur ligt (fig. 34, prep. 1311; fig. 35, prep. 1349). De groei verloopt als het ware langs „krachtlijnen". Men mag aannemen dat in het explantaat invloeden zijn, welke een moleculaire gerichtheid in de inhoud van de cultuur geven. Deze gerichtheid bepaalt de wegen

waarlangs de stromacellen groeien. Af en toe stoten „krachtvelden" op elkaar; nu en dan blijkt er een gerichtheid tussen twee buisjes te bestaan en de groeilijnen buigen tussen beide polen om (fig. 36 prep. 2164). Juist deze heroriëntering in het stroma is een sterk argument voor de opvatting dat regeneratie in het geding is en dat er van transformatie in regressieve zin geen sprake kan zijn. Bovendien liggen de cellen onmiddellijk omgeven door een fijn netwerk van collagene vezels en niet er tussen. Terloops zij opgemerkt dat bij het bestuderen van de preparaten geen invloed van het regenerende stroma op vorm of wijdte van de klierbuisjes werd waargenomen. Men krijgt soms het vermoeden, dat de vorm van de tubuli en hun onderlinge positie, een gerichtheid in de inhoud van het explantaat scheppen en zodoende bepalend werken op de uitgroei van het omgevende stroma.

In preparaat 1319 (fig. 37) is in het centrum liquifactie opgetreden; hierdoor is een grensvlak ontstaan, waarlangs de fibrillen verlopen.

De experimentator kan ook aansprakelijk zijn voor een gerichtheid van de stromacellen in het explantaat. Preparaat controle M. (fig. 38) geeft een oorspronkelijk stukje weefsel dat ten behoeve van de kweekproef gesneden werd, maar niet ingezet is. Men ziet hoe de rand door de manipulatie met het mesje zo gecomprimeerd werd, dat er een straalfiguur in het stroma ontstond. Deze kan tijdens het kweken blijven bestaan en verantwoordelijk zijn voor de richting, waarlangs eventueel regenererend stroma zijn weg zoekt.

Fraai was de regeneratie vooral waar het opruimwerk achter de rug was. In zulke „schone" culturen had de regeneratie ook dikwijls een diffuus karakter en was homogeen door het gehele explantaat (fig. 39, prep. 1280).

Nadrukkelijk wil ik er op wijzen dat dit stroma het aspect heeft van bindweefsel uit de uterusmucosa. Er is dus geen regeneratie van indifferente bindweefselcellen: de specificiteit is behouden gebleven. Van de besproken proliferatie kan dit niet gezegd worden; deze structuren werden nooit door mij buiten de kweekproef bij een normaal baarmoederslijmvlies gevonden.

Nu en dan stuitte men op een centrum van oorspronkelijk bewaard gebleven stromacellen. Het jonge weefsel lijkt van hieruit zijn weg te nemen. Zie bijvoorbeeld figuur 40 (prep. 1652). Als bijzonderheid is hier te vermelden dat deze centra van oudere cellen een flinke deciduale reactie bezaten. Beide soorten cellen komen blijkbaar naast elkaar voor en het heeft er alle schijn van dat het jonge stroma ontstaat uit de decidua-achtige cellen.

Aan deze deciduale reactie dienen nog enige woorden te worden gewijd. Het bleek dus mogelijk tijdens het kweken het stroma in dien zin te laten reageren. Van één van de eerste culturen, waarin dit duidelijk voor de dag kwam, is preparaat 1325 (fig. 41) een voorbeeld. Naast mooie, reticulaire groei van kleincellig stroma is op een plaats een conglomeraat van sterk gezwollen bindweefselcellen: het cytoplasma is toegenomen, ook de kerninhoud is groter geworden, de vorm van de cellen is meer polygonaal, de cellen liggen met hun grenzen tegen elkaar en vormen samen een mozaïkstructuur. Enkele coupes verder (fig. 42) is in of nabij deze groep een prachtige kerndelingsfiguur (karyokinese) te zien; deze wordt in figuur 43 sterker vergroot weergegeven. Men komt in de verleiding te zeggen dat deze mitose een deciduacel betreft; strikt genomen bestaat hieromtrent geen zekerheid.

Op het morfologisch uiterlijk van de groep cellen afgaande meen ik van deciduacellen te mogen spreken (glycogeenkleuring werd niet toegepast). Ze ontstonden in het desbetreffende experiment na 8 dagen kweken. In het oorspronkelijke slijmvlies was plaatselijk slechts lichte deciduale reactie. Preparaat 1676 (fig. 44) laat ook een deciduale reactie zien. In dit slijmvlies was bij het inzetten van de proef ook een geringe reactie in het stroma te bespeuren. Het explantaat heeft na 4 dagen kweken zijn vorm goed bewaard en is geheel door epitheel omgroeid. Onder de epitheelbekleding zijn „ruimten", waarin het stroma blijkbaar te gronde is gegaan. Zoals werd uiteengezet komt dit tot stand door een beschadiging van de perifere stromazone. Er is slechts weinig detritus in deze „ruimten", hier en daar ligt een kleincellige stromacel, welke op een beginnende regeneratie zou kunnen wijzen, maar waarschijnlijker is het dat regressie hier in het geding is (fig. 45, prep. 1676).

Als voorbeeld van een sterke deciduale reactie doet preparaat 2515 dienst. Deze reactie is zo dat m.i. decidua is ontstaan. Drie explantaten zijn bijna massief geworden door de opeenhoping van gezwollen cellen (fig. 46); een gedeelte van één dezer culturen wordt sterker vergroot weergegeven in figuur 47. In de vierde cultuur werd het weefsel grotendeels door verval getroffen. Het epitheel rond de weefselexplantaten is plat, secretie was in geen enkele klierbuis waar te nemen. Kerndelingsfiguren werden niet gezien, wel waren er grove chromatinekorrels in de nuclei.

Tussen de oppervlakkige laag en het basale deel van het slijmvlies meen ik een verschil op te merken en wel in die zin, dat de eerste sterker deciduaal reageert. Figuur 48 betreft een weefselstukje uit de zona spongiosa (prep. 2235), figuur 49 is van een basaal deel van de mucosa

(prep. 2244). Beide explantaten werden 4 dagen gekweekt op gelijke voedingsbodem.

dissociatie

Thans rest de bespreking van het verschijnsel *dissociatie*. Men verstaat hieronder het uittreden van de cellen uit het weefselverband. Figuur 50 (prep. 1466) illustreert dit van elkaar los en op zichzelf komen te staan van de stromacellen. Talrijke cellen hebben een licht deciduale reactie, verscheidene bezitten meer dan één kern. De kleurbaarheid van de gedissocieerde cellen is goed, ze maken een gezonde indruk.
In preparaat 1031 is het stromaweefsel gedissocieerd: er is degeneratie van cellen, bovendien worden er celgroepjes gevormd (agglomeratie); enkele cellen hebben insluitsels zodat het vermoeden op fagocytaire eigenschappen gewettigd is.

collageen

Over het collageen zal slechts een enkele opmerking gemaakt worden omdat het niet primair mijn aandacht heeft gehad.
Globaal genomen zijn de oppervlakkige delen van het slijmvlies minder collageen rijk. Dit kon aan de explantaten bevestigd worden.
De fibrillen omgeven de stromacellen; tussen de deciduacellen waren ze echter met de gebruikte onderzoekmethode niet aan te tonen. In celnesten van krachtig proliferende cellen werden ze evenmin gezien.
Over het algemeen bleek dit weefselelement weerstandskrachtiger dan de stromacellen: daar waar de bindweefselcellen waren verdwenen, sprong het collagene netwerk in het oog. Dat er tijdens het kweken sprake was van een tendens tot vermeerdering van het collageen, is mij niet opgevallen. Na enige tijd verdween het fibrillaire netwerk. De ondergang ving aan met een amorf worden van de fibrillen, daarna volgde oplossing van de substantie (in prep. 2022 was na 11 dagen kweken het collageen voor een deel amorf). De collagene basaalmembraan van de epitheelcellen bleef lang intact, deze werd nog gevonden wanneer het overige collageen lytisch te gronde was gegaan.

SAMENVATTING

epitheel

Het preëxistente oppervlakte- resp. klierbuisepitheel omgroeit de explantaten. Deze afkapseling is gewoonlijk na 4 dagen kweken voltooid. Hierdoor zijn de weefselstukjes geworden tot een gesloten eenheid.
De vorm van deze organoidjes wordt mede bepaald door de wijze, waarop het oorspronkelijk aanwezige epitheel aan de oppervlakte zit; hij kan onder meer beinvloed worden door een eventueel optredende, randstandige necrose.
Het preëxistente klierepitheel is geruime tijd (tot 20 dagen) te midden van het overige epitheel te herkennen.
Proliferatie van epitheel in de zin van tubulusformatie, werd niet waargenomen; de vorming van „kysten" berust vermoedelijk op buiten de cel gelegen invloeden. Af en toe werd een woekering van epitheel gezien, deze leidde tot het ontstaan van meerlagig oppervlakte-epitheel met knopvorming. Kerndelingsfiguren werden meermalen gezien, soms werd een tripolaire deling aangetroffen.
Het hoogcilindrische karakter van de klierbuisepitheelcellen kan zich enige tijd (zeker 12 dagen) handhaven.
Secreetvacuolen in kliercellen kunnen na 8 dagen kweken nog waargenomen worden. In het experiment kon het secretiefenomeen niet opgeroepen worden; een cellulaire modificatie in positieve zin (naar een rijper stadium) werd bij het epitheel niet gezien.
Het klierepitheel stootte zich tijdens het kweken in het lumen van de buisjes af. Vermoedelijk vindt dit gebeuren normaliter plaats bij de regeneratie van de klierepitheelcellen in de uterusmucosa. Proteolytische fermenten afkomstig van de klierepitheelcellen zouden de afgestoten cellen verteren.
In de omgeving van de basaalmembraan van de epitheelcellen bevinden zich vaak bolvormige eiwit-concentraties. Deze worden opgevat als uitingen van verval. Hetzelfde kan gezegd worden van „insluitsels" van

epitheelcellen. Op grond van de ervaringen met kweekproeven opgedaan, is er geen aanleiding het ontstaan van „helle Zellen" te zien als een positief gericht proces van voortschrijding.
Gewezen wordt op het verschijnsel van de partiële necrose van klierbuisjes. Hierdoor is het mogelijk dat in de culturen goed kleurbare epitheelstrengen worden gevonden, zonder dat contact met het oppervlakte-epitheel aantoonbaar is.
Het tijdelijk ontbreken van samenhang met stromacellen blijkt niet storend te werken op de specificiteit van het epitheel.
Het wegvallen van het bindweefsel lijkt de vorm van de klierbuisjes niet te beinvloeden. Over het algemeen gedroeg het epitheel zich weerstandskrachtiger dan het stroma.

stroma De necrose aan de periferie van het explantaat, juist onder de epitheelkapsel, is gewoonlijk het gevolg van een weefselbeschadiging, welke bij het bewerken van het materiaal ontstaat.
Bij de bestudering van de culturen viel het op dat tijdens het kweken de partiële necrose zich herhaalt (dit geldt zowel voor klierepitheel als voor cytogeen weefsel). Als uitingen van degeneratie worden beschouwd het blazig opgezwollen zijn van de cellichamen, terwijl aangenomen wordt dat door vervloeiing van bindweefselcellen kysteuze ruimten kunnen worden gevormd.
De mesenchymale cellen blijken in staat tot fraaie proliferatie: nesten van epitheloide cellen worden gevormd, soms is er behalve een alveolair verband een pseudo-tubulaire rangschikking aanwijsbaar. Mooie kerndelingsfiguren zijn niet zelden te zien. Een dusdanige proliferatie werd buiten de kweekproeven bij normale slijmvliezen nooit waargenomen.
Merkwaardig is dat ter plaatse van zulk een florerend stroma het epitheel geen grote staat maakt. Dezelfde tegenstelling doet zich voor bij deciduaweefsel.
Een andere verschijningsvorm van het bindweefsel werd gevonden ter plaatse waar regeneratie van het stroma was opgetreden. De heroriëntering in het weefsel is hier frappant. De specificiteit van het cytogene weefsel ging hierbij niet verloren. In die explantaten welke vrij van detritus waren, werd de regeneratie het fraaist gezien. Een invloed van dit stroma op de vorm en de wijdte van de klierbuizen werd niet bespeurd. Mogelijk is de moleculaire gerichtheid in de inhoud van het explantaat, welke de groeilijnen van de stromacellen bepaalt, onder meer gegeven door de vorm en de positie onderling van de klierbuizen.
Stromacellen met een beperkte deciduale reactie lijken niet gespeend

van het vermogen tot regeneratie. In tegenstelling met epitheelcellen blijken de stromacellen in vitro wèl in staat zich te modificeren tot een rijper stadium. In deze experimenten gelukte het namelijk menselijk baarmoederslijmvlies tot decidua te transformeren. Hierbij werd de indruk verkregen dat de oppervlakkige slijmvlieslaag sterker (of eerder) deciduaal reageerde dan de basale laag.
De stromacellen kunnen losraken uit het weefselverband. Tijdens deze dissociatie worden zwerfcellen gevormd, welke fagocytaire eigenschappen schijnen te kunnen aannemen.

collageen

Het collageen kenmerkte zich door een grote mate van resistentie. Na enige tijd kweken werd de fibrillaire structuur amorf, daarna verdween de substantie door middel van lysis.

Vergelijking met de uitkomsten van andere onderzoekers

Tijdens de proeven waren de omstandigheden zo dat het explantaat regelmatig door epitheel werd afgekapseld; een uitgroei van cellen uit de cultuur zoals Mayer en Heim beschreven, werd slechts enkele malen opgemerkt.
Caffier zag een verschil in de mate van uitgroei, al naar gelang het stadium waarin het slijmvlies bij de aanvang van de proef verkeerde. Mijn experimenten leveren geen materiaal op om over deze kwestie een mening te kunnen vormen.
De hier beschreven proeven stemmen qua uitkomst meer overeen met die van Hirsch en Jones. Deze onderzoekers beschreven namelijk ook de epitheliale afkapseling van de cultuur. Zij zagen het oppervlakte-epitheel woekeren tot het 2-3 cellagen breed was en knopvormige uitspruitsels bezat; ook meenden zij dat het klierepitheel meerlagig werd. Dit laatste werd door mij niet waargenomen.
Hirsch en Jones maakten eveneens melding van het verdwijnen van het stroma uit de cultuur en van het lager worden van het epitheel naarmate de kweekduur langer werd. De afstoting van het epitheel van de tubuli met daarbij het optreden van regeneratie in de buisjes, was hun ook opgevallen.
Mijn onderzoekingen deden uitkomen dat het preëxistente klierepitheel zich geruime tijd qua cytologisch aspect onderscheidde van het overige epitheel. Ook brachten zij aan het licht dat secreetvacuolen gedurende het kweekexperiment enige tijd waren te volgen; oorspronkelijk niet-secernerend epitheel was echter tijdens de proef niet tot secretie te bren-

gen. In het algemeen gesproken waren de epitheelcellen niet tot een rijper stadium te transformeren.

De studie attendeert het verschijnsel van de partiële necrose; het blijkt dat deze degeneratie zich herhaalt. Het partieel-zijn van de ontaarding gaf een verklaring voor het voorkomen van epitheelstrengen welke geen contact met het oppervlakte-epitheel onderhouden.

Opvallend was het dat het al of niet omgeven zijn van de klierbuisjes door stroma, geen grote invloed scheen te hebben op de vorm en de wijdte van deze tubuli.

Winst leverde mijn studie op doordat het kweekexperiment een fraaie proliferatie van epitheloide, mesenchymale cellen liet zien. Buiten deze experimenten werd zulk een proliferatie in normale mucosa nooit door mij opgemerkt. Bovendien trad in de inhoud van het explantaat een mooie regeneratie van stromacellen aan de dag. Evenals Caffier en Heim nam ik waar dat stromacellen uit het weefselverband kunnen treden (dissociatie) en een fagocytaire functie lijken te ontplooien (zie ook Kiszely, 1953).

Tijdens het kweken werden uit „gewone" stromacellen deciduacellen gevormd. Voor zover mij bekend werd hiermede voor het eerst menselijk baarmoederslijmvlies in vitro tot decidua gemodificeerd.

ADDENDUM

Alvorens over te gaan naar het volgende deel wil ik enkele woorden wijden aan de ervaring opgedaan met verschillende media. Kwantitatieve problemen komen hierbij naar voren.
De gegeven opmerkingen dienen zich niet aan als vaststaande feiten, dit zij nadrukkelijk vermeld, maar worden gegeven als richtlijnen teneinde degenen die gelijksoortige proeven willen ondernemen, van nut te zijn.

ervaringen met verschillende media

Het gebruik van zwangereplasma leverde voordelen op: de explantaten behielden groot volume; aanvankelijk bleven meer stromacellen diffuus over de cultuur verspreid, bewaard; regeneratie van stroma werd gezien, een deciduale reactie was evident.
Door toevoeging van placenta-extract werd deze protraherende werking op het stroma versterkt; ook trad bij aanwezigheid van het extract een fraaie regeneratie van stroma op, terwijl men van een positieve invloed op de deciduale reactie spreken mocht.
Werd behalve zwangereplasma in het medium haneplasma verwerkt, dan kreeg de voedingsbodem een vastere consistentie. Belangrijk was dat de specificiteit van de cellen niet werd aangetast; bovendien kon als winstpunt een homogener effect op de culturen geconstateerd worden. Wat hiermede bedoeld wordt laat figuur 51 (prep. 2484) zien. Men ziet niet alleen dat vele cellen leven, maar deze zijn diffuus door het explantaat verspreid en deze situatie is in alle culturen dezelfde.

ervaringen met verschillende slijmvlieslagen

Bij het kweken van verschillende lagen waren de explantaten, welke basale slijmvliesdelen en spierweefsel bevatten, aanvankelijk minder aan necrose onderworpen dan de culturen van oppervlakkige delen slijmvlies (zie fig. 52, prep. 2219). In deze afbeelding is het onderste en bovenste weefselstukje van de oppervlakkige laag afkomstig.
Waarschijnlijk berust dit niet alleen op het feit dat de spiercellen in de

gegeven omstandigheden zich weerstandskrachtiger toonden. Er kon niet aan de indruk ontkomen worden dat de basale stromacellen minder snel degenereerden dan de oppervlakkig gelegen cellen. Bovendien bleven de explantaten van de basale slijmvlieslaag tijdens het kweken groter dan de culturen van de oppervlakkige laag. Dit verschil werd in cijfers vastgelegd.

Met behulp van doorvallend licht werden schaduwbeelden van de explantaten (gelegen in de kweekbakjes) op een matglazen plaat geprojecteerd. De omtrek van deze beelden werd op papier getekend. Steeds werden dezelfde voorwaarden gehandhaafd, zodat vergelijking van de beelden toelaatbaar was. De oppervlakte van de figuren gemeten met de planimeter, werd als maat voor de grootte van de culturen beschouwd. Hierbij werd stilzwijgend aangenomen dat de dikte van de weefselstukjes constant was.

Pat. H.O., G.K. 1949, no. 430, 40 jaar.

16/6 totaalextirpatie uterus + adnexa.

Controle slijmvlies: proliferatiestadium, geen secretie.

Explantaten: oppervlakkige laag
basale laag

In ieder bakje 3 culturen.

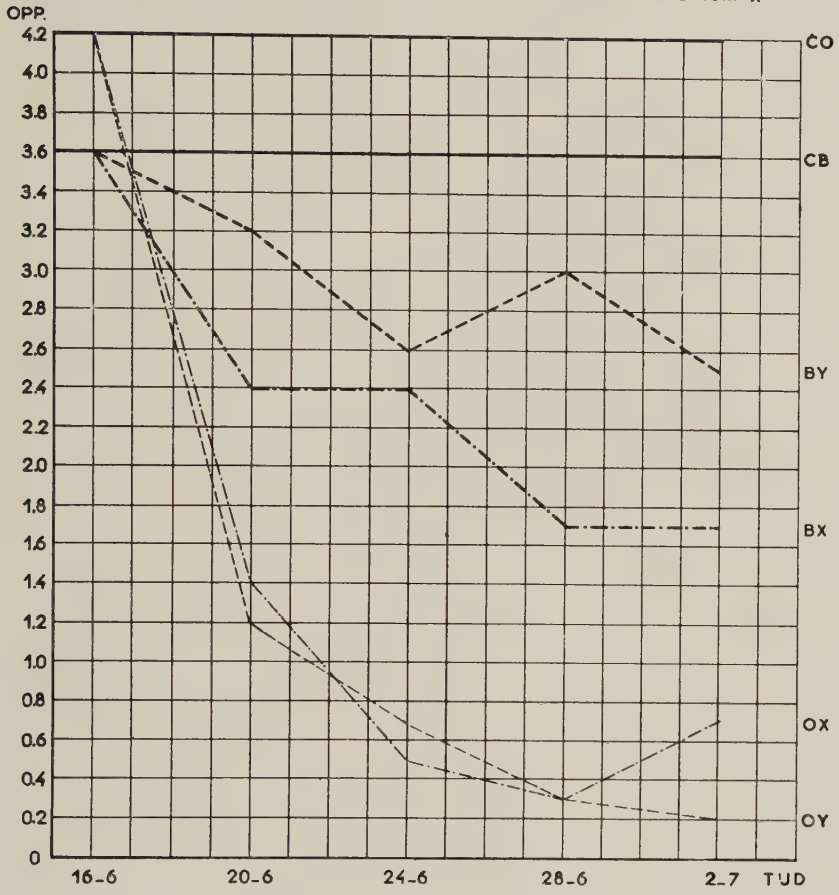
	Y		X	
Media:	autoloog plasma	2 gtt.	autoloog plasma	2 gtt.
	hersenextract	4 gtt.	oplossing volgens Gey	4 gtt.
			hersenextract	spoor

De culturen werden om de 4 dagen omgezet, de gemiddelde waarde van de controlestukjes van de oppervlakkige laag was 4,2 cm^2, van de basale laag 3,6 cm^2 (planimetrisch gemeten, gebruikte lineaire vergroting 28). In de grafische voorstelling betekenen B basale laag en O oppervlakkige laag, de letters X en Y geven de media aan. Vergelijkbaar zijn dus de groepen BY en OY resp. BX en OX.

Hoewel de explantaten van de basale laag bij het inzetten van de proef gemiddeld iets kleiner waren, zijn ze na 4 dagen kweken en bij iedere omzetting, groter dan de culturen van de oppervlakkige laag (zie grafische voorstelling).

De vraag naar de oorzaak van het feit dat de basale delen groter blijven, is niet opgelost. Het is niet onmogelijk dat de meerdere kwetsbaarheid van de oppervlakkige laag één van de factoren is welke hier een rol spelen. Bij deze proef waren in de controlestukjes van de oppervlakkige laag meer bloedcellen door het weefsel verspreid, dan in de diepe laag het geval was.

CB CONTROLE WEEFSELSTUKJES VAN BASALE LAAG
CO CONTROLE WEEFSELSTUKJES VAN OPPERVLAKKIGE LAAG
BY EXPLANTATEN VAN BASALE LAAG GEKWEEKT OP MEDIUM Y
OY EXPLANTATEN VAN OPPERVLAKKIGE LAAG GEKWEEKT OP MEDIUM Y
BX EXPLANTATEN VAN BASALE LAAG GEKWEEKT OP MEDIUM X
OX EXPLANTATEN VAN OPPERVLAKKIGE LAAG GEKWEEKT OP MEDIUM X



TABELLEN

met enige gegevens over de bijbehorende experimenten

Nummer preparaat:	Patiënte:	Materiaal:	Controle:	Explantaat:
443	H.—O.	operatie	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
584/590	B.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
750	K.—W.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
752	K.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
758	K.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag + spierelementen
1031	V.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
1083	V.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag + spierelementen
1125	H. Gedurende enige dagen voor de operatie hoge doses dimen-formon gekregen	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies
1138	H. idem	operatie	secretiestadium	basale laag slijmvlies
1260	R.—L.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
1280	Z.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1311	Z.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies

Medium:	Kweekduur:
autoloog plasma (van vlak voor de operatie)	2 gtt. 12 dagen
hersenextract	4 ,,
autoloog plasma (van voor en na de operatie)	2 ,, 12 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
autoloog plasma (van voor en na de operatie)	2 gtt. 20 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
laatste 8 dagen toegevoegd $^1/_{1000000}$E oestron per bakje	
autoloog plasma (van voor de operatie)	2 gtt. 11 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
autoloog plasma (van voor de operatie)	2 gtt. 11 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
homoloog plasma van een patiënte die hoge doses dimenformon had gekregen	2 gtt. 11 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
homoloog plasma van een patiënte die hoge doses dimenformon had gekregen	2 gtt. 18 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 8 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
baarmoederslijmvliesextract	spoor
autoloog plasma (patiënte had enige dagen hoge doses dimenformon gekregen)	2 gtt. 15 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
plasma van zwangere (graviditeit 14 weken)	2 gtt. 13 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
navelstrengplasma (voldragen ei)	2 gtt. 4 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 5 dagen
oplossing volgens Gey	4 ,,
hersenextract	spoor

Nummer preparaat:	Patiënte:	Materiaal:	Controle:	Explantaat:
1319	Z.	operatie	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1325	Z.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1349	Z.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1372	v.D.	post mortem	slijmvlies van neonata	basale laag slijmvlies
1394	v.D.	post mortem	slijmvlies van neonata	basale laag slijmvlies
1466	A.—K.	operatie	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
1483	B.—v.D.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1512	B.—v.D.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
1652	W.—v.d.B.	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies
1676	M.—v.d.M.	„	secretiestadium	oppervlakkige laag slijmvlies
1729	S.—B.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
1786	H.—V.	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies

Medium	Kweekduur:
navelstrengplasma (voldragen ei)	2 gtt. 8 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
navelstrengplasma (voldragen ei)	2 gtt. 8 dagen
placenta-extract	4 „
navelstrengplasma (voldragen ei)	1 gtt. 12 dagen
zwangereplasma	1 „
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 8 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 12 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	1 gtt. 12 dagen
navelstrengplasma (voldragen ei)	1 „
oplossing volgens Gey	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	1 gtt. 8 dagen
zwangereserum	1 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 16 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 2 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
plasma van kraamvrouw (5 dagen post partum)	2 gtt. 15 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor

Nummer preparaat:	Patiënte:	Materiaal:	Controle:	Explantaat:
1925	v.D.—R. Gedurende enige dagen voor de operatie dimenformon + progesteron gekregen	„	beginnend secretie-stadium	basale laag slijmvlies
1996	v.d.S.—G.	operatie	secretiestadium	basale laag slijmvlies
2022	v.d.S.—G.	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies
2030	v.d.P.—v.d.K. Gedurende enige dagen voor de operatie dimenformon gekregen	„	6 dagen voor operatie curettage	basale laag slijmvlies
2040	v.d.S.—G	operatie	secretiestadium	basale laag slijmvlies
2113	B.—P. Gedurende enkele dagen voor de operatie dimenformon gekregen	„	beginnend secretie-stadium:	basale laag slijmvlies
2164	v.d.P.—B. Gedurende enkele dagen voor de operatie dimenformon gekregen	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
2219	G.—B.	operatie	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies
2235	v.'t Z.	„	secretiestadium	zona spongiosa
2244	v.'t Z.	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies
2358	T.F.	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies begin zona spongiosa

Medium:	Kweekduur:
autoloog plasma (van voor de operatie; patiënte had enige dagen dimenformon + progesteron gekregen)	2 gtt. 4 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 7 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 11 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 10 dagen
oplossing volgens Gey	4 „
hersenextract	spoor
bij 34° C. gekweekt: zwangereplasma	2 gtt. 15 dagen
bij 34° C. gekweekt: oplossing volgens Gey	4 „
bij 34° C. gekweekt: hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 12 dagen
placenta-extract	3 „
oplossing van folinezuur 0,00006 mgr/cc in fysiologisch water	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 11 dagen
placenta-extract	3 „
oplossing volgens Gey waarin $^1/_{50}$ druppel „dipro"	1 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 12 dagen
placenta-extract	3 „
oplossing volgens Gey waarin 1 druppel folinezuur 0,15 mgr/cc	1 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	2 „
oplossing volgens Gey	2 „
hersenextract	spoor

Nummer preparaat:	Patiënte:	Materiaal:	Controle:	Explantaat:
2366	T.F.	operatie	secretiestadium	basale laag slijmvlies begin zona spongiosa
2403	W. de B. Gedurende enkele dagen voor de operatie dimenformon + progesteron gekregen	„	secretiestadium beginnend	basale laag slijmvlies
2484	W.	operatie	beginnend secretiestadium	basale laag slijmvlies begin zona spongiosa
2515	W.	„	beginnend secretiestadium	basale laag slijmvlies begin zona spongiosa
2525	L.v.d.P.	„	proliferatiestadium	basale laag slijmvlies + spierelementen
2608	T.G.	„	7 dagen a. op. gecuretteerd	basale laag slijmvlies + spierelementen
2663	T.G.	„	7 dagen a. op. gecuretteerd	basale laag slijmvlies + spierelementen
3239	M.J.	„	secretiestadium	oppervlakkige laag slijmvlies
3276	M.J.	„	secretiestadium	basale laag slijmvlies + begin zona spong.

Medium:	Kweekduur:
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	2 „
oplossing van oestron (100 E in 2 gtt.)	2 „
hersenextract	spoor
homoloog serum	1 gtt. 4 dagen
zwangereplasma	1 „
placenta-extract	4 „
hersenextract	spoor
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 15 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 8 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
laatste 4 dagen op: zwangereplasma	1 gtt.
haneplasma	3 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 4 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „
zwangereplasma	2 gtt. 8 dagen
haneplasma	2 „
placenta-extract	3 „
hersenextract	1 „

REGENERATIE
VAN HET BAARMOEDERSLIJMVLIES POST PARTUM

LITERATUUROVERZICHT

inleiding

In dit overzicht zal speciaal aandacht worden geschonken aan de regeneratie van het slijmvlies post partum. Vervolgens worden enkele onderzoekingen, welke handelen over het herstel na menstruatie en abortus, aangehaald. De lezer wordt hierop opmerkzaam gemaakt.
De vorm waarin dit gedeelte werd geschreven, is zo gekozen dat aansluiting met eigen bevindingen ongedwongen wordt verkregen.
Bij de bespreking van het herstel wordt eerst het epitheliale element behandeld, daarna wordt de rol van het bindweefsel nagegaan. Vervolgens komt de reiniging ter sprake; hierbij is opmerkelijk dat op het interne opruimwerk in de literatuur niet het accent is komen te vallen: het te loor gaan van weefselresten door afstoting heeft grotere belangstelling ondervonden.
Voor een goed begrip is het nodig dat men zich bewust is van het feit dat opruimwerk en regeneratie in de natuur niet achter elkaar geschakeld zijn: herstel treedt reeds op tijdens de reinigingsprocessen.
Ongetwijfeld is in dit literatuuroverzicht niet aan elke structuur van het weefsel die aandacht gegeven welke deze verdient: zo zijn veranderingen van de bloedvaatwanden in de zwangerschap en na de bevalling, nauwelijks ter sprake gekomen. Dit vindt zijn oorzaak in het feit dat deze veranderingen voor de vraagstelling vooralsnog van geen belang werden geacht. Daarbij komt dat bij de experimenten weefselstukjes in vitro werden gekweekt. In de explantaten was de continuïteit van het bloedvaatstelsel opgeheven, een circulatie van bloedelementen bestond niet meer: een vergelijking met de processen in vivo was op dit punt niet mogelijk.

epitheel

De meeste onderzoekers zijn van oordeel dat post partum het epitheel regenereert vanuit de fundi van de basale klieren. Tot deze auteurs

behoren Kundrat en Engelmann (1873), Langhans (1875), Leopold (1877), Werth (1895), Wormser (1903), Williams (1931), Rutherford (1942) en Sharman (1953). Zij veronderstellen dus dat na het uitstoten van het ei, waarbij een deel van het slijmvlies met het chorion en de placenta verdwijnt, in de uteruswand klierresten achterblijven. Dit geldt ook voor de plaats waar de placenta geïnsereerd was. Met Wormser zijn zij van mening dat er principieel geen onderscheid bestaat tussen de regeneratie van de insertieplaats en het overige deel van het slijmvlies: beide bezitten voldoende klierresten.

In de tweede helft van de 19de eeuw werd nog strijd geleverd over de vraag in welke laag het slijmvlies spleet. Men wist dat in de middelste laag wijde klierbuizen het beeld beheersten, men sprak van zwammig-lamelleuze (Kundrat en Engelmann), ook wel van ampullaire laag (Langhans). Nadat de naam decidua (Friedländer) ingevoerd was, kreeg de benaming zona spongiosa burgerrecht.
Langhans stond op het standpunt dat de scheiding door de zona spongiosa liep. Friedländer was van oordeel dat in de regel de gehele spongieuze laag intact op de uteruswand achterbleef. De eerste opvatting heeft in de loop der jaren de meeste aanhangers gekregen, al kwam men geleidelijk wel tot de overtuiging dat plaatselijk grote verschillen konden voorkomen. Het feit dat hièr een groot deel spongiosa achterbleef, maar èlders nagenoeg alleen de basale laag voorhanden was, beschouwde men langzamerhand als normaal (Wormser, Williams, Teacher).
Ook voerde men vóór de eeuwwisseling discussies over de vettige degeneratie van deciduacellen en het eventueel oorzakelijk verband tussen dit verschijnsel en de loslating van de secundinae (Kundrat en Engelmann, Langhans, De Sinety, Leopold).

Aanvankelijk stelde men zich het gebeuren van de regeneratie nogal eenvoudig voor: waar delen van de zona spongiosa achterbleven en dus wijde openstaande klierbuizen voorhanden waren, behoefden slechts de smalle tussenschotten van stromacellen met epitheel bedekt te worden. Het aspect van de epitheelcellen wisselde sterk, vaak hadden de cellen een opgezwollen, grootblazig karakter, zodat aan de functionele capaciteit getwijfeld moest worden (Friedländer, Leopold). De onderzoekers die niet aan een herstel uit achtergebleven epitheel geloofden, legden hierop natuurlijk sterk de nadruk. De klierresten in de basale delen van de mucosa en vooral die, welke verscholen lagen tussen de spierbundels, maakten de indruk in betere conditie te verkeren.

Pels Leusden wilde de mogelijkheid van regeneratie van klier- en oppervlakte-epitheel uit overgebleven klierbuisjes niet ontkennen, plaatst zich echter buiten de genoemde groep van auteurs, omdat hij aan de syncy-

tiale multinucleaire reuscellen welke in de decidua serotina gelegen zijn, de hoofdrol toebedeelde.

Interessant is mijns inziens de opvatting van Wormser, welke hierop neerkomt dat het oppervlakte-epitheel uit het klierbuisepitheel ontstaat door amitotische, directe celdeling. De nieuw gevormde cellen schuiven volgens hem vanuit de klieren op, de aan de oppervlakte komende epitheelcellen ondergaan zelf geen deling. Dezelfde mening kan men beluisteren bij Werth (onderzoek van de regeneratie na curettage; niet post partum). Deze schrijver tekende hierbij nog aan dat klieren nooit uit jong oppervlakte-epitheel ontstaan, maar steeds uit oude klierresten. Dezelfde onderzoeker nam wel vermeerdering van oppervlakte-epitheelcellen door deling aan, maar deze waren zo spaarzaam te zien, dat hij hieruit (mijns inziens ten onrechte) meende te mogen concluderen, dat het voortschuiven vanuit de klierfundi het belangrijkste fenomeen is. De epitheelcellen, op een afstand van de klierbuizen gelegen, waren lager. Bovendien hadden zij de vreemdste vormen; er was een neiging tot hyperplasie en hypertrofie. Meerkernige celknoppen ontstonden, epitheelslierten woekerden vrij in het uteruslumen liggend en bogen zich daarbij om ter versmelting met de oppervlakte-epitheellaag. Daarbij zag hij kenmerken van degeneratie, zo interpreteerde hij althans de vacuolen in de oppervlakte-epitheelcellen; de kernen waren soms bleek, sterk opgezwollen en leken hydropisch verworden.

De vraag komt op in hoeverre deze verschijnselen normaliter bij de regeneratie voorkomen. Men bedenke dat de auteur na de curettage de uterusholte spoelde met oplossing van liquor ferri of carbol. Het is dus heel goed mogelijk dat hier abnormale prikkels tijdens het herstel een rol speelden. Toegegeven moet echter worden dat Wormser in de epitheelcellen soortgelijke verandering zag. Naast proliferatie nam hij regressieve veranderingen waar: polymorfe cellen en celkernen, vacuolenvorming, fragmentatie van kernen, kernwanddegeneratie, pyknose. Deze verschijnselen kwamen tot het eind van de 3de week post partum voor.

In de eerste 14 dagen na de bevalling zag Wormser geen indirecte celdeling (karyokinese). Hij stelde zich voor dat de eerste epitheelbekleding van de interglandulaire stroma-septa een provisorische, haastig uitgevoerde epithelialisatie was, bij gevolg een vreemd, polymorf beeld. Na twee weken ging dit epitheellaagje te gronde, de definitieve bekleding kwam dan door karyokinese tot stand.

Het is teleurstellend dat de recentere onderzoekers aan dit onderwerp geen aandacht schonken. De publicaties maken er althans geen gewag

van. De laatste tijd krijgt men, naar aanleiding van het cytologisch onderzoek van uitstrijkpreparaten, weer oog voor deze atypische cellen (Hilrich en Hipke, 1955).

stroma Thans enkele opmerkingen over het herstel van het slijmvlies, voor zover dit het bindweefsel aangaat.

Algemeen is men van mening dat de stroma-regeneratie plaatsvindt vanuit de resterende bindweefselcellen in de achtergebleven slijmvliesresten. Ook de bindweefselsepta tussen de spierbundels worden als bronnen voor jonge stromacellen genoemd. Welke rol spelen echter de achtergebleven stromacellen welke een deciduaal karakter hebben, of tot deciduacellen gerijpt zijn?

In tegenspraak met Jakowleff, die zijn opvatting grondde op onderzoek van curettementen na abortus, meenden Polano (zie Jakowleff), Wormser, Teacher, Rutherford en Mezer dat de decidua(achtige) cellen wel aan het herstel kunnen medewerken. In de diepe mucosalaag zouden de deciduacellen hun fenotype onder verkleining van kern en cytoprotoplasma, wijzigen. Zij kregen meer het gewone aspect van stromacellen uit de basale laag (Rutherford) en zouden zich nu langs mitotische weg vermeerderen.

„Noch in der dritten Woche sind sie deutlich, wenn auch unbedeutend grösser als die Stromazellen des ruhenden Uterus, in dem sie sich dann noch vollends zurückbilden (Wormser)". Teacher steunde deze zienswijze. Wanneer hij een decidua vera beschrijft, verkregen door middel van curettage op de 4de dag post partum, uit hij zich als volgt: „Below this layer (demarcatiezone) the characteristic well preserved decidua is found and in the deeper stratum many cells are seen resembling deciduacells but smaller. Their appearance suggests that already retrogression towards the endometrial type had begun."

Bewijskracht is m.i. hieraan niet te geven: het naast elkaar voorkomen van verschillende typen cellen bewijst niet het uit elkaar ontstaan. Dit klemt temeer, omdat het bekend is dat de stromacellen in de diepere delen van de mucosa, generaal genomen, geen sterke deciduale reactie ondergaan.

De vraag is dus deze: kunnen deciduacellen zich modificeren tot gewone stromacellen, of zijn ze gedoemd te gronde te gaan. Voor cellen met een beperkte deciduale reactie lijkt de eerste mogelijkheid reëel te zijn. Een sterk argument hiervoor is m.i. gelegen in het feit dat kerndelingen in predeciduale cellen zijn waargenomen (Rutherford). Sharman meent dat hij vanaf de 8e dag post partum mitosen heeft

gezien in normale deciduacellen van de basale slijmvlieslaag. Zijn opvatting is dat ook deze cellen aan de regeneratie van het slijmvlies kunnen deelnemen. Rijpe deciduacellen uit de oppervlakkige laag blijken onder vettige en hyaline degeneratie te gronde te gaan.
Goodall formuleert een nieuw gezichtspunt, als hij erop wijst dat zijns inziens het nieuwe endometrium van de placenta-insertieplaats uit twee bronnen stamt: behalve bindweefsel-proliferatie vanuit de onderliggende musculaire laag zou ook het omliggende weefsel door ingroeien een bijdrage leveren. Bij Williams vindt men eveneens deze opvatting. Later wordt hierop nader ingegaan.

reiniging

Nu is het moment gekomen enige woorden te wijden aan het reinigingsproces.
In de eerste periode na de partus vindt een reiniging van de wond plaats. Opvallend is het dat zo betrekkelijk weinig aandacht besteed werd aan het interne opruimwerk. In de publicaties staat het afstoten naar buiten van weefselflarden op de voorgrond.

intern opruimwerk

De achtergebleven necrotiserende elementen in het weefsel blijken te verdwijnen. In hoeverre dit proces vordert is te zien aan de bloedresten welke zich kenbaar maken door hun pigment.
Kundrat en Engelmann beschreven pigment in de zich herstellende mucosa; zij zagen dit meestal vrij in het weefsel liggen. Leopold vond aan het eind van de 3de week post partum pigment op de insertieplaats van de placenta; 3 weken later waren er nog „haematoïdin"kristallen te zien.
Teacher beschreef het voorkomen van pigment-dragende fagocyten. Hij nam ze nog 6 weken post partum waar.
Hornung heeft aan dit onderdeel van het opruimwerk meer aandacht besteed. Hij onderzocht het baarmoederslijmvlies in de zwangerschap en na de bevalling: aan het eind van de dracht vond hij in de mucosa, maar ook in het bindweefsel tussen de aangrenzende spierbundels, éénkernige elementen. Deze bezaten een spoelvormige tot ovale, soms meer polygonale of niervormige kern. Oxydase-granula kon hij aantonen met de benzidinereactie op formol-ijscoupes, volgens de techniek van Herzog. Onmiddellijk na de bevalling was hun aantal niet sterk toegenomen; echter, na het necrotisch worden van het oppervlakkige deciduaweefsel en vooral bij optredende infectie, kwamen ze in grote getale voor. Deze cellen ontstonden volgens de schrijver, uit het stroma en het vaatbindweefsel; zij zouden een rol spelen bij de strijd tegen schadelijke

stoffen. Hij beschouwde het mesenchym van de mucosa in zoverre als een ongedifferentieerd weefsel, dat de cellen zich zouden kunnen ontwikkelen naar de lymfocytaire-plasmacellulaire of naar de granulocytaire kant. Via overgangen werden cellen gevormd welke niet meer te onderscheiden waren van de uit het bloed stammende granulocyten. Evenals FINDLEY zag hij in de cellen met fagocytaire eigenschappen een verdedigingsmiddel tegen puerperale infectie.

afstoting Reeds vanaf de 2de dag post partum onderscheidde WORMSER een demarcatielijn tussen een diepere, goed kleurbare laag en een oppervlakkige laag, welke aan necrosis onderhevig was. Volgens KUNDRAT en ENGELMANN wordt in de 2de week post partum het grootste deel van de decidua afgestoten. LEOPOLD zag op het eind van de 3de week dat de insertieplaats van de placenta nog bedekt was door een grauw beslag; hieronder lag het actieve, jonge slijmvlies verborgen. De oppervlakte van de musoca was niet geheel met epitheel bedekt. Deze epithelialisatie is zeker in de 6de week post partum voltooid, maar kan volgens deze auteur ook in de 3de of 4de week post partum al volledig zijn.

Breedvoerig wordt door WILLIAMS de exfoliatie ter plaatse van de placenta-insertie, beschreven. Een paar uur post partum nam hij waar dat deze plaats nodulair verheven was boven het niveau van de binnenvlakte van de uterus; de vaten, voor het merendeel aders, zijn daar sterk gevuld (de contractietoestand van de baarmoederspier was niet maximaal zodat de toevoerende slagaders, in tegenstelling met de afvoerende aders, niet geheel dicht gedrukt werden). In deze vaten ontstond organisatie door activiteit van fibroblasten; sommige arteriën oblitereerden en vertoonden hyaline degeneratie. Op de 8ste dag post partum werd actief endometrium onder de insertieplaats gezien. Op de 17de dag was er nog een stevige massa, bestaande uit geoblitereerde arteriën en getromboseerde en georganiseerde venae; het tussenweefsel was voor een groot deel hyaline gedegenereerd.

Vervolgens ging het actieve endometrium dit weefsel overgroeiend bedekken, maar ook doorwoelen en ondermijnen. Voor een groot deel gebeurde dit door groei van basaal gelegen mucosa; daarbij speelde het ingroeien van mucosa vanuit de rand van de insertieplaats een rol. De insertieplaats werd nu afgestoten, bij gevolg verdween de gehyaliniseerde en georganiseerde weefselmassa. Na 7 weken had dit proces zijn beslag gekregen. De extrusie en exfoliatie geschiedde dus door ondermijning van de placenta-insertieplaats. Actief endometrium dat voor een

deel vanuit de zijkanten naast de insertieplaats komt, was hierbij werkzaam. Er werd volgens Williams dus ook jong, actief endometrium afgestoten.
De Snoo onderschreef deze exfoliatie. Hij was van mening dat in de eerste dagen na de bevalling niet alleen ontaarde decidua afgestoten werd, maar bovendien zouden gehele spierlamellen verdwijnen. Deze weefselresten waren soms met klieren, waarvan het aspect al of niet gedegenereerd was, vrij in de uterusholte te vinden. Opmerkelijk was volgens deze auteur dat de afstoting niet aansloot op een demarcatie, welke door leukocytenreactie gegeven wordt. De waargenomen weefselspleten waren hier en daar niet anders dan grote, stervormig vertakte venae.
Holmer heeft tegen deze interpretatie bezwaar gemaakt en er op gewezen dat demarcatie in de natuur alleen optreedt na een reactie van elementen van het bloed.

genitoblasten theorie

Onderzoekers als De Snoo, De Sinety, Duval ,Jonhstone, Heape en Papanicolaou hebben de opvatting gemeen dat epitheelcellen niet uit achtergebleven epitheel, maar uit andere cellen kunnen regenereren. Er zijn echter aanmerkelijke verschillen tussen de theorieën van de genoemde auteurs te constateren.

Duval was in 1890 op grond van proeven met ratten en muizen tot de overtuiging gekomen dat epitheel post partum uit mesodermaal weefsel ontstaat.
Papanicolaou publiceerde in 1933, na een onderzoek bij guinesche biggen (post partum), de opvatting dat de blootliggende cellen van de tunica propria, na het wegvallen van de epitheelcellen, embryonale cellen bevatten welke voor het herstel van het epitheel zorg dragen.
De Sinety (1876) deed zijn waarnemingen aan menselijk materiaal en zag na de bevalling kleine, ronde cellen, ongeveer 8 μ in diameter, welke de lumina van de klierbuizen opvulden. Deze cellen zouden geen gedegenereerde epitheelcellen zijn geweest. Het nieuwe epitheel zou door deze „cellules embryonaires" gevormd worden.

De Sinety, Johnstone, Heape en Papanicolaou stemmen in zoverre overeen, dat zij *mesenchymale* cellen van het *slijmvlies* aansprakelijk stellen voor het epitheelherstel.
De zienswijze van De Snoo, ontstaan na onderzoek van puerperale, menselijke uteri, hoewel later ook waarnemingen werden gedaan bij de Java-aap en de vleermuis, is een geheel andere. Hij nam het bestaan aan van onrijpe, embryonale, multipotente cellen. Deze cellen zijn dus

niet zo ver gedifferentieerd dat zij slechts een enkel soort cel kunnen vormen. Deze zogenaamde genitoblasten kunnen elk element waaruit de uterus is opgebouwd (spier-, stroma- en epitheelcel) leveren. Heb ik De Snoo goed begrepen dan komen deze multipotente cellen juist *niet,* of maar *sporadisch,* in het *slijmvlies* zelf voor. Daarentegen zouden ze o.a. veelvuldig in de uterusspierwand aanwezig zijn.
De regeneratie na een tijdige partus, maar ook na iedere meer gevorderde graviditeit, liet De Snoo door de genitoblasten bewerkstelligen. *Niet alzo het herstel na de menstruatie.* In dit geval ging hij accoord met de gebruikelijke opvatting dat epitheel regenereert uit de klierbuizen (o.a. Van Herwerden: onderzoek bij apen; Schröder).
Hij onderschrijft niet de mening van Johnstone (1891) en Heape (1897: onderzoek bij Macacus rhesus) dat bij het menstruele gebeuren het onderliggende stromaweefsel geheel of gedeeltelijk voor de epithelialisatie aansprakelijk is. Verhage gaat verder dan De Snoo als hij zegt: „in het kraambed vormen zij (de genitoblasten) het nieuwe slijmvlies en zeer goed mogelijk is het dat zij ook van betekenis zijn voor de regeneratie van het uterusslijmvlies na elke menstruatie".
Volgens De Snoo is er in de eerste twee weken post partum nog geen spoor van regeneratie te zien. Een nieuwvorming van epitheel zag hij pas op de 16de dag post partum: de spierwand was bedekt met een dikke laag embryonaal weefsel; hierin lagen groepen kleine, ronde en sterk gekleurde kernen welke strengen vormden. Deze strengen waren naar de oppervlakte gericht. Wanneer hierin een lumen verschijnt zijn tubuli gevormd. Op de 19de dag post partum ontbrak het epitheel nog. Het oppervlakte-epitheel zou zich op de 28ste dag aan het vormen zijn; dit gebeurt zonder dat enig verband met de klieren wordt onderhouden.

Terloops zij er op gewezen dat De Snoo de celconglomeraten, welke na de 3de maand van de zwangerschap de decidua serotina invaderen, niet beschouwde als zijnde van choriale oorsprong. Ook deze wilde hij terugvoeren op de genitoblasten (hierin stond De Snoo alleen).

Steun kreeg De Snoo van Gravemeijer die in 1940 een proefschrift schreef over de regeneratie van de uterusmusoca post partum. Behalve waarnemingen bij muizen werden onderzoekingen verricht aan menselijke, puerperale uteri. Aangaande dit laatste onderdeel van zijn werk merkt hij op, dat er bij de mens post partum maar zeer weinig klieren overblijven. Dit zou speciaal gelden voor het gebied van de placentainsertie; de kliercpitheelcellen welke nog aanwezig waren, maakten niet de indruk in staat te zijn nieuwe cellen te vormen.

Hij is hier in tegenspraak met verschillende onderzoekers; ik noem bijvoorbeeld R. De Josselin De Jong, die in 1935 achttien puerperale uteri onderzocht en klierbuizen vond in zestien organen. Slechts in twee gevallen werden deze klieren niet gezien en deze uteri waren afkomstig van patiënten lijdende aan een puerperale sepsis. De structuur van het weefsel was door de ontsteking niet goed te beoordelen geweest.
De waarnemingen van Gravemeijer lopen voor een groot deel parallel met de onderzoekingen van Mevrouw Lettinga-Wijnmalen (ook hier werden muizen als proefdier gebruikt).

Op beider studie wordt dieper ingegaan. De insertie van het ei geschiedt bij de muis in een slijmvliesplooi aan de anti-mesometriale kant van de uterus gelegen. Het epitheel dat met het ei in aanraking komt, verdwijnt en het stroma onder dit epitheel verandert in decidua. Door de sterke groei van het ei komt de trofoblast (op de naar het mesometrium gekeerde zijde van het ei gelegen) in contact met de mesometriale wand en er ontstaat daar ter plaatse uit de trofoblast en de decidua de placenta (hemochoriaal, discordaal). Nadat het oorspronkelijke lumen verdwijnt, ontstaat een nieuw uteruslumen tussen de anti-mesometriaal gelegen spierwand en het ei. Dit lumen wordt tijdens de zwangerschap geheel met epitheel bekleed. Ook groeit het epitheel vanaf de rand onder de placentae, zodat het orgaan gesteeld wordt. Wanneer een placenta loslaat blijft er een klein defect in het uterusepitheel over. Door contractie van de uteruswand wordt dit wondje nog kleiner, 4 tot 6 uur post partum blijken deze wondjes gesloten door het uitgroeiende preëxistente epitheel (Gravemeijer).
In latere stadia wordt een toename van stromacellen beschreven. Deze cellen bezitten een grote, blazige kern en liggen in strengen en groepen, zonder in contact met de oppervlakte te staan. Vervolgens rangschikken deze magmacellen (Lettinga-Wijnmalen) zich circulair, een lumen treedt in de strengen op: de klierbuisformatie heeft zijn beslag.

Van Rossum komt na een soortgelijk onderzoek tot de conclusie dat er geen feiten gevonden werden, welke het aannemen van embryonale, ongedifferentieerde cellen ten behoeve van de epitheelregeneratie rechtvaardigen.
Gravemeijer verweert zich tegen deze uitspraak. Wel geeft hij toe dat het placenta-defect bekleed wordt vanuit het overgebleven epitheel van de wondranden. De regeneratie van de klierbuizen echter zou Van Rossum niet gezien hebben omdat zij slechts tot 48 uur post partum heeft onderzocht.

Merkwaardig vind ik de opmerking van mevrouw Lettinga-Wijnmalen wanneer zij schrijft dat 150 uur post partum de insertieplaats van de

placentae nog wel terug te vinden is: „in het slijmviesstroma vindt men in deze gebieden weinig of geen klierbuisjes".
Verder zegt zij: „op de plaatsen der vroegere placenta-inserties werden in de door ons onderzochte stadia geen regeneratieverschijnselen in de zin der bovengenoemde buisvorming waargenomen".
Deze uitspraken zijn hierom zo bijzonder, omdat ter plaatse waar nu het wondje is ontstaan, blijkbaar alleen een regeneratie van de oppervlakte uit preëxistent epitheel is waar te nemen. Bedenkt men dat 20 uur post partum weer een ovulatie optreedt en er spoedig dus — bij het niet zogen van de dieren — een nieuw bevrucht eitje kan implanteren, dan lijkt mij, afgezien hoe men over de klierbuisontwikkeling ook moge denken, de titel van het proefschrift (bijdrage tot het onderzoek van de regeneratie der uterusmucosa post partum) onjuist gekozen.

hormonale invloed op het herstel

De Snoo zag in de hormonale toestand van de vrouw post partum een factor welke de regeneratie remt. Het feit dat hij het begin pas 14 dagen post partum zag optreden, bracht hij in verband met de hormonale placenta-producten. Zolang deze placenta-hormonen nog in het lichaam circuleren zouden zij het herstel tegenhouden.
Hier is het de plaats het werk van Rutherford te noemen: vrouwen die niet mochten of konden zogen, kregen direct post partum 10 mgr. diaethylstilbestrol per os. Deze hoeveelheid werd dagelijks, gedurende de eerste 12 dagen na de bevalling, toegediend. Een tweede groep patiënten ontving dagelijks 10 mgr. methyltestosteron, gedurende dezelfde periode. Een derde groep, eveneens uit 12 personen bestaand, werd als controlegroep beschouwd.
Met behulp van een zuigcurette werd, zowel uit voor- als achterwand van de uterus een stukje weefsel verwijderd. Iedere patiënte werd eenmaal aan dit experiment onderworpen.
Bij het histologisch onderzoek van dit slijmvlies viel op dat het stroma van de patiënten uit de eerste groep op de 10de, 11de en 12de dag post partum nog steeds een predeciduaal-deciduaal karakter had. Er was een vertraging opgetreden in het teruggaan tot het normale basale celtype. De involutie van deze cellen was geremd. Echter werden meer mitosen gezien, zowel van het klier- als van het oppervlakte-epitheel; eveneens gold dit voor de stroma- en de „deciduale" cellen. Het herstel van het oppervlakte-epitheel voltrok zich dan ook sneller dan in de controlegroep (8-9de dag post partum, in de controlegroep 12-13de dag post partum).

Onder invloed van de androgene stof bleek de involutie van de deciduale cellen normaal plaats te vinden, het herstel van het oppervlakte-epitheel was echter tot stilstand gekomen. Eerst 3 weken na het staken

van de methyltestosterontoediening werd een epithelialisatie van de oppervlakte waargenomen.

Wat het effect van progesteron betreft laten RUTHERFORD en MEZER zich als volgt uit: „the effect of heavy doses of progesterone in the treatment of threatened abortion is possible that of delaying endometrial regeneration".

INLEIDING TOT HET ONDERZOEK

aagstelling Uit de literatuur blijkt dat zich bij de regeneratie post partum van het baarmoederslijmvlies meerdere vragen voordoen. Onder meer zijn te noemen: tot hoe diep gaat de afstoting van weefsel? Is bij het herstel van de insertieplaats van de placenta ingroei van het daarbuiten gelegen weefsel in het geding? Dat het achtergebleven stromaweefsel bij de regeneratie een rol speelt is buiten kijf, maar een probleem is of, en zo ja in hoeverre, decidua(achtige) cellen hier mede van doen hebben. Discutabel is of achtergebleven klieren in voldoende mate aanwezig zijn en functioneel in staat geacht kunnen worden voor de restauratie van het epitheel zorg te dragen. Nauw verweven met deze laatste vragen is het probleem van de genitoblasten.
Uit menigvuldige vragen wordt nu die betreffende de genitoblasten uitgelicht. Teneinde hierover geïnformeerd te worden is een onderzoek ingesteld. Dit onderzoek beperkte zich aanvankelijk tot het kweekexperiment in vitro.
De vraagstelling luidde: kan de weefselkweek zichtbare gegevens verschaffen over het al of niet voorkomen van genitoblasten?

materiaal De volgende stap was na te gaan waar De Snoo de genitoblasten localiseerde. Het antwoord is namelijk bepalend voor het weefselmateriaal dat bij de kweekproeven gebruikt moest worden.
Uit De Snoo's conceptie aangaande de endometriosen blijkt dat hij aannam dat deze cellen verspreid in de gehele genitaalsfeer van het kleine bekken te vinden zijn. De cellen zouden echter niet overal even frequent voorkomen. De banden van de uterus en de tubae zouden weinig van genoemde cellen bezitten, in de uterusspier zouden ze veelvuldig voorkomen, in de mucosalaag niet of sporadisch.
Op bladzijde 44 van „De Endometriosen" zegt De Snoo naar aanleiding van het ontstaan van endometriosen in het perineum: „Maar al

moeten wij aannemen, dat de moedercellen dier endometriosen in die wond van het perineum zijn geënt, dan behoeven die moedercellen nog niet afkomstig te zijn van stukjes uterusslijmvlies, maar kunnen even-goed uit de spierwand gekomen zijn, waarvan de oppervlakkige laag met de gethromboseerde vaten in het kraambed wordt afgestoten. Die oppervlakkige laag bevat de moedercellen, waaruit post partum het nieuwe slijmvlies ontstaat en die dus zeer wel, wanneer zij in de wonden van de baringsweg worden geënt, aanleiding kunnen geven tot ontwikkeling van endometriosen".
Gezien deze uitspraak leek het juist als materiaal te nemen baarmoederslijmvlies met het aangrenzende spierlaagje.

kweek-proeven

De kweekproeven welke direct gericht zijn op de oplossing van de vraag naar het bestaan van de genitoblasten, zijn uitgevoerd met weefsel dat onmiddellijk na het einde van een dracht werd verkregen: immers in deze periode wordt aan de multipotente cellen een grote activiteit toegeschreven. Het spreekt vanzelf dat bij deze proeven het probleem van de regeneratie post partum naar voren komt.
Alvorens nu deze proeven te behandelen zal eerst gewag worden gemaakt van experimenten, waarbij de basale slijmvlieslaag met het onderliggende spierlaagje afkomstig was van niet-zwangere, gezonde vrouwen in de geslachtsrijpe periode. Het leek van belang de uitkomsten te vermelden: een beter inzicht wordt hierdoor verkregen in de verschijningsvormen, waaronder epitheel en stroma kunnen voorkomen. Bovendien staan deze experimenten, die *inleidende* proeven genoemd zijn, niet los van het probleem der genitoblasten. Deze cellen zouden niet alleen tijdens en vlak na de zwangerschap een grote rol spelen, maar ook onafhankelijk van een graviditeit hun bestaan kenbaar kunnen maken (ontstaan van endometriosen, De Snoo). Uit dien hoofde is beschrijving van deze inleidende experimenten reeds verantwoord.

INLEIDENDE KWEEKPROEVEN

Materiaal: basale slijmvlieslaag + spierlaagje van niet-zwangere, gezonde vrouwen in de geslachtsrijpe periode.
De *media* zijn van onderscheiden samenstelling.
De eerste 3 proeven wijzen op reacties van epitheelcellen; aan het slot van deze serie wordt getracht een redelijke verklaring voor de gevonden feiten te geven. Daarna volgt de beschrijving van 2 proeven welke speciaal ten doel hebben een reactiemogelijkheid van het mesenchym te laten zien. In een kort commentaar worden ook van deze laatste proeven de resultaten samengevat. Daarna volgt de afsluitende conclusie over de inleidende kweekproeven.

Patiënte H., G.K. 1950 no. 138, 42 jaar, L.M. 13/2/1950.
23/2: totaalextirpatie van uterus en adnexa.
Patiënte kreeg gedurende 3 dagen voor de operatie dimenformon, intramusculair, in totaal 500.000 E.
Controle slijmvlies: proliferatiestadium, begin secretiefase: de secreetvacuolen bevinden zich in hoofdzaak achter de kernen; plaatselijk lichte deciduale reactie van stromacellen.
De opzet was slechts de basale laag van het slijmvlies te kweken, explantaten met spierweefsel zijn echter niet altijd te voorkomen.
In ieder bakje 6 explantaten.

Medium:	zwangereplasma	2 gtt.
	oplossing volgens Gey	4 gtt.
	hersenextract	spoor.

Basale laag slijmvlies + spier.

4 dagen kweken

De 6 culturen zijn alle groot gebleven en reageren vrijwel gelijkluidend. In het explantaat waarin spierweefsel aanwezig is, (fig. 53 prep. 1098), heeft het slijmvliesgedeelte een mooi kubisch-cilindrisch oppervlakte-epitheel. Links onder op de afbeelding komt laag epitheel vanuit een klierbuis het spiergedeelte omgroeien. Rechts nadert eveneens plat epitheel. De zone onder deze laatste epitheeluitloper is vrijwel celloos. In het spiergedeelte is weinig necrosis, het is collageenrijk.

In het slijmvliesdeel zijn vooral in het centrum tekenen van verval, dit geldt speciaal voor de klierepitheelcellen: de cellen vallen uit verband, krijgen een geschrompelde, intensief gekleurde kern. Detritus is reeds te onderscheiden. Het is opvallend dat klierbuisjes partieel aan de ontaarding ten prooi vallen, andere delen houden — althans voorlopig — een normaal aspect. Tekenen van secretie zijn niet te zien. De stromacellen zijn niet duidelijk deciduaal gezwollen.

Patiënte T.-G., Elisabeth-Gasthuis 1951, 44 jr, L.M. 29/4, curettage 11/5. 18/5: supravaginale uterusamputatie.
Controle slijmvlies: dun slijmvlies, de epithelialisatie van de oppervlakte heeft zich blijkbaar juist voltrokken.
In ieder bakje 5 explantaten.

Medium:		
	zwangereplasma	2 gtt.
	haneplasma	2 gtt.
	placenta-extract	3 gtt.
	hersenextract	spoor.

Basale slijmvlieslaag + spier.
De explantaten bestaan voor een groot deel uit spiervezels welke weinig tekenen van ontaarding vertonen. Het stroma van de basale slijmvlieslaag is voor een groot deel te gronde gegaan; er is veel collageen dat partieel een amorf karakter heeft. De culturen zijn in hun reacties gelijk. Het hier afgebeelde weefselstuk (prep. 2608) heeft bijna alleen spierelementen. Het geheel wordt afgekapseld met een plat epitheel dat verbinding heeft met klierbuisepitheel. Dit laatste bezit een kubisch-cilindrisch karakter. *na 4 dage kweken*
Van belang is dat een deel van de cultuur vrijwel celloos is, dat wil zeggen, ze bestaat nagenoeg geheel uit collageen. Epitheel omgeeft ook deze zone (fig. 54, prep. 2608).

Patiënte S.-v. d. V., G.K. 1950 no. 3, 49 jaar, L.M. 10-17/12/1949.
24/1: uterusextirpatie langs vaginale weg, adnexa behouden. Patiënte kreeg gedurende 5 dagen voor de operatie dimenformon, intramusculair, in totaal 200.000 E. Na de operatie werd nog 11 dagen met de toediening van dit hormoon doorgegaan, omdat later — ten behoeve van het medium — nogmaals bloed van patiënte werd afgenomen (de doses bedroegen 40-100.000 E/dag).
Controle slijmvlies: duidelijke proliferatie van het hyperplastische type, geen secretie.
In ieder bakje 3-6 explantaten.

Medium:		
	autoloog plasma	2 gtt.
	oplossing volgens Gey	4 gtt.
	hersenextract	spoor.

Basale slijmvlieslaag + spier.
Er is bijna geen stroma bewaard gebleven, spierelementen worden niet meer gezien (de mogelijkheid bestaat dat zij in het explantaat, fig. 55 *na 28 dage kweken*

prep. 1051, oorspronkelijk zelfs niet aanwezig waren: niet iedere cultuur bezat spierweefsel). Het collageen is merendeels amorf geworden.
Het oppervlakte-epitheel is kubisch-plat, af en toe is preëxistent klierepitheel te onderscheiden. Het epitheel is in een behoorlijke staat. Enkele doorsneden van klierbuisjes zijn te zien (fig. 55 prep. 1051): één heeft een prachtig epitheel met cilindrische cellen, de ander bezit een lager epitheel, in beide zijn kerndelingsfiguren waarneembaar.
Het merkwaardige is nu dat, als men in seriecoupes deze doorsneden volgt, het buisje met het lage epitheel plotseling te voorschijn komt en verdwijnt zonder samenhang met enig ander epitheel (ook niet met het oppervlakte-epitheel).

Samenvattende bespreking

Bij het overzien van deze 3 proeven kan gezegd worden dat in de eerste proef uitlopers van plat epitheel het spiergedeelte trachten te omgroeien. Plaatselijk was het weefsel onder dit epitheel nagenoeg celloos. In het tweede experiment was dit nog duidelijker. Een zone onder het lage oppervlakte-epitheel was collageenrijk en bevatte vrijwel geen cel. Deze toestand werd na 4 dagen kweken waargenomen, met andere woorden: celverval in de perifere zone van de cultuur en epitheelbekleding van de oppervlakte van het explantaat gingen hand in hand. Deze omstandigheid pleit mijns inziens ervoor dat het bekledende oppervlakte-epitheel afkomstig is van preëxistent aanwezig klierepitheel en niet ontstaat uit mogelijk ongedifferentieerd gebleven cellen, eventueel in het explantaat gelegen. In de derde proef wordt men geconfronteerd met een klierbuisje welke geen contact met het oppervlakte-epitheel onderhoudt. Is hier een mogelijkheid van ontstaan van deze tubulus uit nog onbekend gebleven cellen? Het zeer spaarzaam voorkomen van cellen in het bijna optisch lege epitheelblaasje maakt dit niet waarschijnlijk. Een redelijke verklaring voor het verschijnsel ligt naar mijn mening in het partieel necrotisch worden van klierbuisjes, zoals dit in de eerste proef voor ogen werd gesteld. Hierdoor kan de hals van een tubulus te gronde gaan, terwijl het overige deel intact blijft.

Patiënte V., G.K. 1950 no. 102, 42 jaar, L.M. 22/1.
7/2: supravaginale uterusamputatie met medenemen van adnexa.
Controle slijmvlies: secretiefase, de secreetvacuolen liggen voor een deel achter de kernen.
In ieder bakje 6 explantaten.

Medium:	homoloog plasma	2 gtt.
	oplossing volgens Gey	4 gtt.
	hersenextract	spoor.

De patiënte waarvan het plasma afkomstig was, had vooraf gedurende verschillende dagen hoge doses (200.000 E/dag) dimenformon gekregen.

Basale slijmvlieslaag + spier.

De explantaten reageren niet gelijk: in 5 explantaten is het stroma sterk aan verval onderhevig geweest; de stukjes herbergen detritus en, spaarzaam, bewaard gebleven bindweefselcellen. Het oppervlakte-epitheel is plat, ziet er vrij behoorlijk uit. Hier en daar is kubisch-cilindrisch epitheel als preëxistent klierepitheel te herkennen. *na 18 dagen kweken*

Eén explantaat draagt geen duidelijk epitheelkleed; dit is, òf zeer dun geworden, òf de rand van de cultuur wordt gevormd door afgeplatte bindweefselcellen. In dit weefselstuk (fig. 56 prep. 1083) is echter een schitterende proliferatie van mesenchymale cellen. Vooral in de periferie zijn mooie celnesten te zien, soms vormen ze schijnbaar rozetten, nu en dan gelijken ze op epitheelnesten. Er zijn verschillende karyokinetische delingsfiguren in deze epitheloide cellen te zien (fig. 57 prep. 1083). Deciduale reactie werd niet waargenomen.

Tussen de cellen is bijna geen collageen, de celgroepen zijn onderling wel door collageen gescheiden. Het midden van het explantaat is rijker aan collageen, hier heeft dit ten dele een amorf karakter.

Men krijgt de indruk dat deze celnesten zijn ontstaan uit sterk prolifererende cellen in de rand van de cultuur gelegen.

Patiënte L.-v. d. P., G.K. 1951 no. 371, 44 jaar, L.M. 25/4.
11/5: uterusextirpatie langs vaginale weg met medenemen van rechter adnexum.
Controle slijmvlies: proliferatiefase.
In ieder bakje 3-5 explantaten.

Medium:		
	zwangereplasma	2 gtt.
	placenta-extract	3 gtt.
	hersenextract	1 gtt.

Basale slijmvlieslaag + spier.

De laatste 3 dagen in dekglazen volgens techniek van hangende druppel; medium zwangereplasma 1 gtt., placenta-extract + hersenextract aa ad 1 gtt. *na 15 dagen kweken*

De explantaten vertonen alle hezelfde aspect. Ze zijn zeer collageenrijk, vooral in het centrum. Het collageen is voor een groot deel in een amorfe toestand. De culturen bevatten spier- en stromacellen. Het is niet altijd duidelijk, of een cel nu een spierelement dan wel een bindweefselelement is. De weefselstukjes bevatten slechts een enkel klierbuisje, het oppervlakte-epitheel, voor zover aanwezig, is plat. Er zijn celrijke, collageen-arme gedeelten, vooral aan de periferie van het explantaat. De stromacellen liggen hierin dicht op elkaar, soms in groepsverband, dan weer achter elkaar geschakeld, als het ware geldrollen vormend. De cellen hebben relatief een grote ronde kern (fig. 58, prep. 2688/90). In een andere cultuur (prep. 2688/90, fig. 59) treft men plaatselijk deciduaal gezwollen cellen aan. Soms hebben de grote cellen verscheidene kernen.

Samenvattende bespreking

Deze 2 proeven laten een reactievorm van de stromacellen zien, welke bestaat uit een proliferatie van cellen met een relatief grote, soms bijna ronde kern. In het bijzonder bij het eerste experiment was het nestverband van deze epitheloide cellen duidelijk. Een tubulusformatie werd in deze celgroepen niet waargenomen.

Het spaarzaam aanwezige epitheel lijkt afkomstig van een oorspronkelijk aanwezig klierbuisje. Het is nl. niet waarschijnlijk dat de tubulus ter plaatse is ontstaan. In dit geval waren in de omgeving meerdere tubuli, in allerlei stadia verkerend, te verwachten. Hiervan is geen sprake. Er is zelfs vaak zeer weinig celmateriaal om het buisje.

CONCLUSIE

Bij de inleidende kweekproeven werd baarmoederslijmvlies met daaronder liggend spiergedeelte gedurende maximaal 28 dagen gekweekt. Het materiaal was afkomstig van niet-zwangere, gezonde vrouwen die in de geslachtsrijpe periode verkeerden. De media waren van wisselende samenstelling, onder meer werden als bestanddelen gebruikt zwangereplasma, plasma van vrouwen die oestron hadden gekregen en placenta-extract.

Het ontstaan van nieuwe klierbuisjes werd niet waargenomen. Wel werden enkele losliggende epitheelformaties gezien, maar hun aanwezigheid kon verklaard worden door een partieel optredende necrose van preëxistente klierbuizen. Ook het oppervlakte-epitheel van de explantaten stamt uit het preëxistente klierepitheel.

Een reactie-mogelijkheid van het stroma kwam tot uiting in de aanwezigheid van nesten epitheloide cellen, welke door proliferatie van deze elementen ontstaan waren. Ook in deze celophopingen werd geen tubulusformatie gevonden.

De proeven leverden dus geen feiten op welke voor het bestaan van genitoblasten pleiten.

KWEEKPROEVEN MET DIRECT POST PARTUM VERKREGEN WEEFSELMATERIAAL

Bij 3 vrouwen werd onmiddellijk nadat het ei door middel van een klassieke Sectio Caesarea geboren was, een reepje weefsel van ½-3 cm uit de uteruswand gesneden. Dit gebeurde ter plaatse van de insertie van de placenta; bij 1 patiënte werd tevens uit het daarbuiten liggend gebied een weefselstukje verwijderd. De dikte van de schijfjes werd zo gekozen dat naast slijmvlies ook oppervlakkig gelegen spiervezels werden medegenomen (± 1 mm). Na contractie van de baarmoeder was de plaats van excisie nauwelijks meer terug te vinden.
Het postoperatief verloop was bij deze vrouwen niet abnormaal.
De indicatie tot operatie was steeds een verloskundige.
De schijfjes weefsel werden opgevangen en vervoerd in gekoelde, steriele oplossing volgens Gey en in het laboratorium in kleine fragmenten van ongeveer 1-2 mm^3 gedeeld. Gewoonlijk bestond één pool van het weefselstukje uit slijmvlies (decidua), de andere uit spierweefsel.

Patiënte V.-Z., V.K. 1949 no. 464, 25 jaar, par. O (part.) + o (ab.). 17/6: klassieke Sectio Caesarea à terme, placenta-insertie aan voorkant.
Controle weefselfragmenten: er zijn veel spiercellen met stromabundels hiertussen gelegen; op enkele plaatsen bevinden zich deciduacellen; enkele klierbuisjes zijn te zien.
In ieder bakje 4-6 explantaten.

Medium A:	autoloog zwangereplasma (vlak vóór de operatie verkregen)	2 gtt.
	hersenextract	4 gtt.
Medium B:	autoloog zwangereplasma	2 gtt.
	oplossing volgen Gey	4 gtt.
	hersenextract	spoor.

Basale slijmvlieslaag (decidua) + spier, placentagebied.

na 4 dagen kweken medium A

In een van de twee overgebleven explantaten is een doorsnede van een klierbuisje waar te nemen: het epitheel heeft een wat bleek, blazig karakter maar ziet er verder goed uit. Er is geen omgroeiing vanuit het buisje te zien (de basaalmembraan leek ook nergens onderbroken). De explantaten bestaan nagenoeg uit spierelementen welke in redelijke conditie lijken te zijn. Enkele groepjes stromacellen liggen verspreid; deciduacellen werden niet waargenomen. Er is veel collageen.

na 16 dagen kweken medium B

Drie culturen werden gefixeerd, zij reageerden gelijk. Lokaal zijn groepjes deciduacellen waarin vacuolaire degeneratie is opgetreden (fig. 60, prep. 464). Er zijn nog vrij veel stromacellen van het basale celtype overgebleven; ten dele zijn ze blazig en bleek. Hier en daar is ontaarding van cellen, ook van spierelementen, duidelijk.
In een andere cultuur liggen onder het epitheel veel kleincellige stromaelementen.

Patiënte Z.-v. d. S., V.K. 1949 no. 376, 34 jaar, pariteit III + o.
28/6: klassieke Sectio Caesarea à terme.
Controle weefselfragmenten: naast spier- en gewoon stromaweefsel ook deciduacellen; soms bezitten deze laatste meer dan één kern.
In ieder bakje zijn 3-6 explantaten.

Medium:		
	autoloog zwangereplasma (vlak vóór de operatie verkregen)	2 gtt.
	oplossing volgens Gey	4 gtt.
	hersenextract	spoor.

Basale slijmvlieslaag (decidua) + spier, placentagebied.

na 4 dagen kweken

De drie culturen vertonen een ongeveer gelijk aspect; niet alle zijn echter in het bezit van klierepitheel. In één explantaat is een buisje te ontdekken, daaromheen zijn necrobiotische weefselelementen. Een duidelijke epitheelafkapseling van het weefselfragment is niet aanwezig, plaatselijk is een epitheliale uitgroei vanuit een klierbuisje waar te nemen. Hier en daar zijn cellen, waarvan de indentiteit niet duidelijk is; men twijfelt tussen epitheel en endotheel. In de deciduacellen is een vacuolaire degeneratie; soms valt het cytoplasma korrelig uiteen: er ontstaan kleine „holten" in het weefsel.
Af en toe stoot men op grote, meerkernige cellen; de kernen zijn soms langs de rand geschikt, zodat schijnbaar een klierbuisformatie optreedt (fig. 61, prep. 460). Nu en dan is een „holte" in dit synplasmatische geheel waarneembaar. Vermoedelijk is hier sprake van een meerkernige deciduacel welke degenereert.
Jong, regenererend stroma werd niet gezien.

na 8 dagen kweken

De drie weefselfragmenten zijn niet fraai met epitheel bekleed. Plaatselijk is het duidelijk dat klierbuisjes op de rand uitmonden en het oppervlak van het explantaat trachten te omgroeien.

Patiënte v. D.-v. B., V.K. 1951 no. 5, 45 jaar, pariteit O + o.
18/1: klassieke Sectio Caesarea à terme, placenta-insertie voorwand.
Zowel uit placentagebied (voorwand) als daarbuiten (achterwand) werd weefsel verwijderd.

Controle weefselfragmenten: grote delen bestaan uit spiervezels, hierop ligt losmazig stroma; de cellen behoren vaak tot het basale celtype, daartussen liggen deciduacellen. Hier en daar epitheelresten (fig. 62 en 63, prep. v. D. controle).

In ieder bakje 6 explantaten.

Medium: homoloog zwangerenplasma 2 gtt.
placenta-extract 4 gtt.

Basale slijmvlieslaag (decidua) + spier, placentagebied.

na 2 dagen kweken

De zes explantaten hebben een gelijk aspect. Zij bezitten vaak vele resten van klierbuizen (fig. 64 prep. 2046). De epitheelcellen hiervan hebben veelal een wat blazig karakter, de kernen zijn nogal licht, de rand van de nuclei is nu en dan zeer donker (chromatineconcentratie). Er zijn spier- en deciduacellen, ook vele gewone stromacellen, een enkele keer bezitten deze een kleincellig karakter. De afkapseling van de culturen begint hier en daar vanuit het preëxistente epitheel.

Placentagebied.

na 4 dagen kweken

Het epitheel heeft hier en daar nog het blazige karakter; desondanks is vermogen tot uitgroeien aanwezig (prep. 2047). Niet alle zes explantaten blijken klierepitheel te bezitten; sommige culturen bestaan bijna geheel uit spiercellen, andere bevatten weinig van deze weefselelementen en meer stromacellen met hier en daar deciduacellen. Af en toe is wat kleincellig stromaweefsel te zien. Tekenen van necrobiose zijn in de culturen aanwezig.

Geen placentagebied.

na 8 dagen kweken

De epitheelcellen zien er beter uit: er is geen chromatineverdichting van de kernwand, het blazige aspect van de cellen ontbreekt. Een deel van de epitheliale afkapseling heeft nog een kubisch-cilindrisch karakter (preëxistent klierepitheel; fig. 65, prep. 2073). Om de klierbuisjes is het weefsel soms celarm. Onder de epitheelkapsel zijn plaatselijk enkele kleincellige stroma-elementen.
De vijf culturen zijn celarmer geworden; plaatselijk is er necrose van stroma- en spiercellen. Af en toe vindt men enkele deciduacellen.

Placentagebied.

na 12 dagen kweken

Een fraai stuk bezit nog gezond uitziend spierweefsel, alleen in het centrum gaat het necrotiserend te gronde. Boven op het spierweefsel is een grote klierbuis welke met detritus is gevuld; de epitheelcellen ervan zijn ten dele blazig opgezwollen. Het weefselfragment wordt vanuit de tubulus geepithelialiseerd (fig. 66, prep. 2099), onder het opper-

vlakte-epitheel zijn af en toe kleincellige stroma-elementen.
In andere culturen is geen mooi epitheel te zien, deze bezitten veel meer decidua. Het deciduaweefsel zit vast op de onderlaag, de cellen zijn soms heel groot, de kern is nu en dan gelobd, af en toe zijn meerdere kernen in één cel waar te nemen (fig. 67, prep. 2090).
Een duidelijke karyokinetische delingsfiguur wordt in de deciduacellen niet gezien, sommige beelden doen veronderstellen dat mogelijk amitotische delingen plaats vinden.

Geen placentagebied.

na 12 dagen kweken De vijf explantaten hebben een wisselend voorkomen. Sommige hebben velden aaneengesloten deciduacellen. In figuur 68 (prep. 2097) ziet men nog een klierbuisje waaruit een zeer dun epitheel over de decidua loopt.
Andere culturen zijn veelal in het bezit van hoger epitheel; hieronder is dan een nagenoeg optisch lege ruimte: slechts enkele soms kleincellige stroma-elementen en een weinig collageen zijn hierin te vinden. Het verval in de weefselfragmenten schrijdt voort.

Placentagebied.

na 16 dagen kweken Het epitheelkleed bestaat, zo het aanwezig is, uit platte cellen. De culturen zijn veel ijler van structuur geworden; er is minder collageen. Nog enkele deciduacellen en gewone stromacellen zijn aanwezig. Hier en daar is wat kleincellig stroma, soms zo gerangschikt dat het aan heroriëntering doet denken.

Geen placentagebied.

na 16 dagen kweken Deze explantaten zijn gelijksoortig aan die van de vorige groep. In preparaat 2115 is het rechter deel van een cultuur vrijwel celloos en zonder collageen, het linker part celarm maar nog rijk aan collageen (fig. 69). Het eerste deel komt vermoedelijk overeen met het oorspronkelijke slijmvliesgedeelte van het explantaat. Op de grens zijn sommige cellen iets deciduaal gezwollen, een karyokinetische figuur wordt aangetroffen. Enkele kleincellige stroma-elementen lijken vanuit deze groep te ontspringen.

AANVULLING, SAMENVATTING EN INTERPRETATIE

Bij het kweken van de culturen behorende tot de eerste twee proeven, trad vaak straalsgewijs een uitgroei van bindweefselcellen op. Dit gebeurde nu eens langs de gehele rand van het explantaat, dan weer beperkte het zich tot een gedeelte ervan. De vervloeiing van het medium rond het explantaat, welke anders als regel spoedig een feit was, ontbrak of was minimaal. Deze afwijkende bevindingen werden verschillende malen, ook na het omzetten van de culturen geconstateerd.
Het verschil in reageren met de explantaten van de derde proef werd

verklaard door de omstandigheid, dat bij deze laatste proef de klierbuisresten in de culturen rijkelijk voorhanden waren. Afkapseling met epitheel voltrok zich vaker en sneller.
Bevestiging van deze voorstelling van zaken werd gevonden bij het bekijken van de levende culturen onder de loupe, met behulp van doorvallend licht. Een epitheelkleed verraadde zich als een heldere zoom rond het donkere explantaat.
Bij de rangschikking van de microscopisch-histologische gegevens valt in de eerste plaats op, dat in het beschikbaar materiaal geen verschil in reactie te bespeuren viel tussen weefsel van de insertieplaats van de placenta en van daarbuiten vallend terrein.
Tijdens het kweken, dat maximaal gedurende 16 dagen plaats vond, was een voortschrijdende necrobiose en necrose vast te stellen; dit betrof zowel spier-, decidua- als gewone stromacellen. In het bijzonder werd bij de decidua vacuolaire degeneratie gezien; soms viel het protoplasma fijn-korrelig uiteen. Necrose van epitheel werd betrekkelijk weinig waargenomen.
Op de 16de dag van het experiment was er een uitgesproken celarmoede in de explantaten. Kleincellige stroma-elementen welke ook reeds eerder opgevallen waren, leken hier en daar in een nieuw verband gerangschikt, zodat de gedachte zich opdrong dat met de regeneratie van stroma in de voor een groot deel van detritus gereinigde culturen een aanvang was gemaakt.
Nergens was de heroriëntering zo evident als onder het hoofdstuk: „Algemene beschouwingen" (deel I), werd beschreven.
Indien nu dan ook van regeneratie mag worden gesproken en niet een transformatie in negatieve richting in het geding is, moet worden vastgesteld dat een ontspringen van deze cellen uit rijpe deciduacellen niet kon worden waargenomen. Stromacellen van het basale celtype zullen, met stromacellen met beperkte deciduale reactie, als bron aangemerkt kunnen worden. Mitotische figuren heb ik in rijpe deciduacellen niet gezien, enkele malen deden de beelden een amitotische deling vermoeden.
Een sterke proliferatieve reactie van jonge stromacellen, zoals deze onder andere bij de inleidende proeven werd gezien, kwam niet voor. Nesten van epitheloide cellen ontbraken.
In grote synplasmatische vormsels, waarin de kernen zich langs de rand hadden opgesteld, werd nu en dan een „holte" waargenomen. Vermoedelijk zijn deze vormsels op regressieve veranderingen in deciduaweefsel terug te voeren.
Celgroepen welke het ontstaan van klierbuisjes zouden kunnen sugge-

reren, zag ik niet. Rond de tubuli was soms zulk een celarmoede, dat aangenomen kon worden dat het klierepitheel preëxistent was. De voortschrijdende ontaarding in de explantaten is in zoverre van voordeel geweest, dat zij deze conclusie mogelijk maakte.
Vanuit het klierepitheel werd de afkapseling van de oppervlakte van de cultuur bewerkstelligd.
Verschillende auteurs betwijfelen of aan de blazig uitziende epitheelcellen nog levenskracht mag worden toegekend. In de culturen werden deze cellen nogal eens gezien; vaak bezat de kern ervan een chromatineverdichting aan de rand. Uitgroei vanuit zulk een klierepitheel vond echter plaats; ik meen dan ook dat zeker een deel van deze cellen vitaal is en een proliferatieve activiteit ten toon kan spreiden.
Het aspect van de kliercellen vond ik na 8 dagen kweken vaak gezonder dan bij het inzetten van de proef. Of het uiterlijk van de cellen in gunstige zin gemodificeerd was, dan wel of het hier oorspronkelijk fraaier epitheel betrof, kon niet worden uitgemaakt: men krijgt immers momentopnamen van onderscheiden explantaten onder het oog.

CONCLUSIE

Gezegd kan worden dat de kweekproeven met post partum verkregen weefselmateriaal, onder de gegeven omstandigheden uitgevoerd, geen feiten hebben opgeleverd welke het ontstaan van epitheelcellen (klier- of oppervlakte-epitheel) uit andersoortige cellen (genitoblasten) waarschijnlijk maakt.
Deze uitspraak kan ook gehandhaafd blijven in betrekking tot de andere in deze studie ondernomen experimenten. Hieronder vallen dus ook die proeven waarbij regeneratie en proliferatie van stromacellen duidelijk kenbaar waren.
Anderzijds moet erkend worden dat de proeven het bestaan van deze ongedifferentieerde cellen niet kunnen uitsluiten.
Aan het licht kwam dat epitheel van achtergebleven klierresten zonder twijfel in staat is te overleven. Het is denkbaar dat de regeneratie post partum van het epitheel uit deze klierresten plaatsvindt. Hiervoor het ontstaan van epitheel uit andersoortige cellen aan te nemen, lijkt niet noodzakelijk.
De kweekproeven hebben ten aanzien van het eventuele meedoen van deciduale elementen bij het herstel, het volgende uitgewezen: In rijpe deciduacellen werden regressieve veranderingen opgemerkt. Uit de beelden kon niet worden opgemaakt dat ze nog in staat zijn zich te

vermeerderen, of zich te modificeren tot „gewone" stromacellen. De cellen met een beperkte deciduale reactie daarentegen, nemen vermoedelijk actief aan de regeneratie deel.

VERANTWOORDING VAN HET MEDIUM

Bij de laatste kweekproeven werden gegevens verkregen welke in verband gebracht konden worden met de regeneratie post partum van het baarmoederslijmvlies.
Wanneer men daarbij bemerkt dat na 12 dagen kweken sommige explantaten (nog) prachtige deciduacellen vertonen en men uit voorgaande experimenten weet dat een medium, waarvan zwangereplasma een bestanddeel is, een deciduale reactie kan oproepen, dan is de vraag gewettigd of de experimenten wel onder de juiste voorwaarden zijn uitgevoerd.
Is een medium, waarin steeds zwangereplasma en soms placenta-extract voorkwam, qua (hormonale) samenstelling wel geschikt, om iets te weten te komen over regeneratieve verschijnselen ná de bevalling?
Hierop kan geantwoord worden dat met het gebruik van soortgelijke media, in andere proeven, een fraaie proliferatie of regeneratie van stromacellen werd waargenomen.
Bovendien viel de keuze op genoemde voedingsbodems, omdat deze een protraherende invloed op de weefselelementen ontvouwden en de ontaarding van de cellen uitstelden.

ONDERZOEK NAAR DE REGENERATIE POST PARTUM MET BEHULP VAN MICROCURETTAGES

inleiding

Het kweken in vitro geeft beperkte inlichtingen. Reacties van weefselelementen, potenties van cellen, kunnen aan het licht gebracht worden. Met deze gegevens gewapend is het mogelijk een hypothese op te stellen over hoe een proces in vivo zou kunnen plaats vinden. De werkelijkheid verklapt het experimentele gebeuren niet.
Dit geldt ook voor de regeneratie post partum van het baarmoederslijmvlies. In vivo spelen andere factoren een rol en deze kunnen van doorslaggevende betekenis zijn. Laat men het voedingsmedium van de cellen, en dit in de ruimste zin genomen, buiten beschouwing, dan zijn onder meer het ontbreken van een *gesloten vaatsysteem* en *de afwezigheid van ontsteking* omstandigheden, welke de proeven in vitro van de werkelijkheid in vivo onderscheiden.
Dit besef deed de wens opkomen de regeneratie van het slijmvlies bij de levende mens te volgen. Het gebruik van de microcurette had nieuwe wegen voor het onderzoek geopend; door dit instrument is het baarmoederslijmvlies beter bereikbaar geworden. De vrouwen bij wie het onderzoek werd gedaan waren patiënten uit de Leidse Vrouwenkliniek.

onderzoek

Bij 5 patiënten werden microcurettages verricht. De keuze viel op vrouwen die met de keizersnede verlost waren: bij deze was de plaats van de placenta-insertie gemakkelijk te bepalen. Iedere patiënte onderging de curettage drie maal en wel op de 11de of 12de dag na de operatie, op de 23ste-25ste dag en op de 35ste-39ste dag na het beeindigen van de dracht.
Bij 3 patiënten werd weefsel van de insertieplaats van de placenta verwijderd, bij 2 vrouwen van het daarbuiten vallend gebied.
Er werd acht op geslagen dat nooit voor de 2de maal dezelfde plaats in het onderzoek werd betrokken. Wanneer een placenta bijvoorbeeld rechts lateraal was geinsereerd, werd rechts-vóór, -dwars en -achter de curette ingebracht. De 3 curettementen werden in dit geval alle ge-

rekend tot het gebied van de placenta-insertie te behoren. Wiskundige zekerheid hieromtrent kan echter niet gegeven worden.
De curettages werden onder penicillinebescherming uitgevoerd. Tijdens het verblijf in de kliniek werd gedurende 2 x 24 uur 8 x 50.000 E penicilline/24 uur toegediend; gebeurde de ingreep poliklinisch dan kregen de patiënten 300.000 E depocilline. Complicaties deden zich niet voor. Waar geen bijzonderheden worden vermeld, geschiedde de Sectio Caesarea à terme en was de indicatie een zuiver verloskundige. Een enkele maal speelden andere factoren een rol (b.v. diabetes mellitus), soms moest de zwangerschap prematuur worden afgebroken. Enige patiënten kregen direct na de operatie en gedurende enkele dagen erna, antibiotica. Het postoperatief verloop was nooit ernstig gestoord.
Het weefsel bij de microcurettage verkregen werd in een oplossing volgens Bouin Hollande gefixeerd, ingesloten in paraffine en in serie gesneden (coupes van 8μ); vele coupes hiervan, niet alle, werden bestudeerd.

Patiënte C.-P., V.K. 1951 no. 868, 41 jaar, pariteit II + 1.
29/9: cervicale Sectio Caesarea; placenta-insertie rechts lateraal.

11/10: microcurettage rechts vóór.
12de dag post S.C.; placentagebied.
Veel detritus waarin fibrine, bloedcellen en collageen. Er zijn slijmvliesdelen en spierelementen met tekenen van necrobiose en necrose. Daarnaast zijn ook slijmvliesflarden aanwezig waarin intacte klierbuisjes en stromacellen (van het basale celtype). De kernen van de klierepitheelcellen hebben soms een geprononceerde, donkere rand. Op de afbeelding ziet men een poging van kubisch oppervlakte-epitheel een weefselflard te omkleden. Dit weefselflard bevat veel, ten dele amorf collageen; groepjes deciduacellen vertonen verschijnselen van ontaarding (fig. 70, cur. 3.[67]).

24/10: microcurettage rechts dwars.
25ste dag post S.C.; placentagebied.
Er is minder detritus, toch zijn er nog necrotiserende weefselresten van slijmvlies. Deciduacellen werden niet meer gezien. Figuur 71 (cur. 4.[34]) geeft een fraai stuk slijmvlies van de basale laag weer. Hierin zijn evenals in de aangrenzende spierlaag, geen verschijnselen van ontsteking te ontdekken. De klier- en stromacellen zien er normaal uit; er zijn weinig klierbuisjes, onder op de afbeelding is een begin van epithelialisatie van de oppervlakte. In het stroma is pigment, soms zijn de bolletjes binnen grote cellen gelegen.
Lokaal zijn nog tekenen van ontaarding. In figuur 72 (cur. 4.[42]) ziet men een stuk basaalslijmvlies, rechts is verval waarneembaar, het overige deel is gaaf. Doorsneden van een basaal gelegen vaatje, vermoedelijk een arterie, zijn getroffen; het lumen hiervan is wijd open. Ook tussen de

spierbundels is pigment gelegen.
Zowel in de epitheelcellen als in de stromacellen zijn geen kerndelingsfiguren te bespeuren.

Patiënte vertelde dat zij van 30/10-2/11 had gevloeid. Na haar vorige bevallingen zou zij ook 4 weken post partum bloed hebben verloren.

3/11: microcurettage rechts achter.
35ste dag post S.C.; placentagebied.
Hier is weer een groot stuk weefsel met intacte basale slijmvlieslaag te ontdekken (fig. 73, cur. 5. [27]). Deze laag steekt nu en dan poliepachtig uit. De oppervlakte is voor een deel met epitheel bekleed; er zijn weinig klierbuisjes en geen kerndelingsfiguren. Tekenen van ontsteking zijn er niet. Er zijn duidelijke pigmentkorrels.
Figuur 74 (cur. 5. [6]) geeft nog een ander aspect. Blijkbaar zijn in de uterus nog poliepachtige delen, waarin gedegenereerde deciduacellen en amorf collageen te vinden zijn. Het weefselflard is voor een groot deel met epitheel omgeven, hier en daar is het epitheel ontaard. Ook zijn er mooie stukken slijmvlies, voor een deel met fraai oppervlakte-epitheel bedekt, getuige figuur 75 (cur. 5. [6]). Het weefsel is hier wat doorbloed, kerndelingsfiguren werden niet gevonden.

Samenvatting
De eerste 2 weken post S.C. werd zeer veel detritus gevonden. Necrotische slijmvliesdelen en spierbundels beheersen het beeld. Tevens zijn er weefselflarden met intact gebleven slijmvliesdelen, ontaarde deciduacellen en collageen. Het epitheel tracht oppervlakten te bedekken. Soortgelijke slijmvliesdelen zijn ook nog op de 35ste dag post S.C. aanwezig, echter dan sporadisch voorkomend en soms in de vorm van een poliep.
Omstreeks de 25ste dag post S.C. is de basale slijmvlieslaag fraai, alleen plaatselijk is er nog necrosis. Deciduacellen zijn dan vaak niet meer te bespeuren. Het slijmvlies is in rust, het epitheel bekleedt een deel van de oppervlakte. Op de 35ste dag post S.C. is er geen wijziging in het beeld opgetreden, het oppervlakkige deel van de basale slijmvlieslaag steekt soms poliepachtig in het lumen van de uterus uit en is slechts ten dele geëpithelialiseerd. En is (nog) geen sterke proliferatie in het slijmvlies.
Steeds werd pigment in het slijmvlies en tussen de „basale" spierdelen aangetroffen; grote cellen waren soms met deze gekleurde korrels beladen.

Patiënte K.-D., V.K. 1951 no. 927, 26 jaar, lijdende aan diabetes mellitus, pariteit O +o.
1/11: cervicale Sectie Caesarea, graviditeit 36 weken.

12/11: microcurettage rechts dwars.
11de dag post S.C.; placentagebied.
Het zijn weer de necrotiserende weefselresten die sterk opvallen. In figuur 76 (cur. 6.[70]) ziet men een poliepachtig stuk weefsel waarin vele leukocyten op een sterke ontstekingsreactie wijzen. Het oppervlakte-epitheel is onregelmatig gewoekerd, lijkt soms meerlagig en vertoont holtevorming. In deze holten liggen vaak infiltraatcellen. Ook het stroma, dat van het basale celtype is, wordt met de polynuclaire cellen doorspekt, de bloedvaatjes zijn wijd en gevuld.

24/11: microcurettage rechts vóór.
23ste dag post S.C.; placentagebied.
Een stuk spier met de aangrenzende slijmvlieslaag werd getroffen. Het stroma is van het gewone basale celtype. Het slijmvlies is in rust: het bevat weinig klierbuisjes; kerndelingsfiguren werden er niet gezien. De oppervlakte wordt plaatselijk met epitheel bedekt. Het weefsel was dicht bij de cervix gelegen: rechts zijn in figuur 77 (cur. 7.[60]) cervicale klierepitheelcellen te zien. Slechts sporadisch komt een infiltraatcel voor. De weefselflarden welke geen verband met de spierlaag vertonen geven een merkwaardig beeld. Grote delen zijn necrotisch geworden; er zijn weinig stromacellen en er is veel, ten dele amorf, collageen. Vele klierbuisjes hebben nog een behoorlijk uiterlijk, andere zijn verworden tot slierten epitheelcellen van een indifferent karakter. (fig. 78, cur. 7.[128]). Soms nemen deze de gedaante van syncytiale verbanden aan. Nu en dan bevinden zich tussen, of naast deze degenererende massa's mooie stukken slijmvlies. Er is dan vaak een scherpe grens t.o.v. het ziekelijke. Figuur 79 (cur. 7.[128]) laat bovendien zien, dat het intacte deel oppervlakte-epitheel bezit.

Patiënte zou van 24/11-2/12 hebben gevloeid, zelfs meer dan bij een menstruatie. Het bloedverlies begon op de dag van de microcurettage en wel ná de ingreep.

6/12: microcurettage rechts achter.
35ste dag post S.C.; placentagebied.
Het slijmvlies ziet er fraai uit, het oppervlakte-epitheel is niet overal te onderkennen, de stromacellen zijn van het basale celtype. Er zijn enkele kerndelingsfiguren in het stroma, vele in de klierbuisjes; plaatselijk zijn er veel doorsneden van klierbuisjes te zien: het slijmvlies is actief, prolifereert (fig. 80, cur. 8.[10]; de spierbundels onder het slijmvlies gelegen zijn op de foto niet te zien).
Hier en daar zijn tekenen van ontsteking (fig. 81, cur. 8.[83]). Het oppervlakte-epitheel is dan onregelmatig gewoekerd, de kernen zijn zeer intensief gekleurd (beginnende pyknose).

Samenvatting
Bij dit weefselmateriaal werden meer tekenen van ontsteking gevonden.

Poliepachtige weefseldelen waren duidelijk waar te nemen. Op de 23ste dag post S.C. was de basale slijmvlieslaag fraai en ten dele door oppervlakte-epitheel bekleed. Er waren weefselflarden waarin uitgebreide ontaarding was te constateren; delen van deze flarden waren echter goed kleurbaar; een scherpe begrenzing ten opzichte van het necrotiserende kwam voor. De klierepitheelcellen kregen nu en dan, in de ontaarde delen, een indifferent karakter.
De 35ste dag post S.C. waren er nog tekenen van ontsteking te onderkennen. Daarnaast spreidde het slijmvlies een activiteit ten toon: kerndelingsfiguren wezen op een proliferatie. Het oppervlakte-epitheel was niet overal intact en soms door de ontstekingsreactie abnormaal. Pigment was op elk onderzocht tijdstip aanwezig.

Patiënte V.-H., V.K. 1951 no. 1059, 31 jaar, partiteit II + 1. Rhesus incompatibiliteit, 1950 klassieke Sectio Caesarea elders. 21/11: uterusruptuur in mediane litteken van vroeger uitgevoerde Sectio Caesarea, graviditeit ± 26 weken, twee-eiige tweeling, een vochtblaas puilde uit de uterus-voorwand. De placentae zaten (dus) achter en op zij; de juiste plaats werd niet opgetekend. Na verwijdering van de vruchten en de secundinae werd de wond geexcideerd en gehecht.

3/12: microcurettage rechts dwars.
12de dag post S.C.; vermoedelijk placentagebied.
Op de spierlaag zijn slijmvliesdelen welke tekenen van ontsteking vertonen; leukocyten zijn er vooral in die oppervlakkig gelegen gedeelten welke nog deciduacellen bevatten. Men ziet daar ook dat de oppervlakte ten dele wordt bedekt door epitheelcellen, welke vanuit de klierbuizen komen.
De kernen van sommige epitheelcellen hebben een zeer donker gekleurde rand. In het epitheel van de klierbuisjes zijn geen kerndelingsfiguren, ook in het stroma werden deze niet gezien (fig. 82, cur. 9.[179]).
Een soortgelijk slijmvliesgedeelte als waarvan boven sprake is, dat o.a. nog deciduacellen bevat, laten de figuren 83 (cur. 9.[93]) en 84 (cur. 9.[153]) zien. Het oppervlakte-epitheel (zie fig. 83) wordt door leukocyten geteisterd en toont enkele knopvormige uitsteeksels. In figuur 84 springt de onvoltooide epithelialisatie van het oppervlak in het oog. Hieronder ziet men een „bal" van collageen weefsel. De ontstekingsreactie in het stroma is evident.

15/12: microcurettage rechts achter.
24ste dag post S.C.; vermoedelijk placentagebied.
Er zijn nog tekenen van necrose en ontsteking waar te nemen. Daarnaast zijn fraaie stukken slijmvlies, soms met epitheelbedekking aan de oppervlakte. Een stuk slijmvlies op de spierlaag rustend, vertoont geen oppervlakte-epitheel. In de klierbuisjes zijn verscheidene cellen met een chromatineverdichting aan de kernwand; er vlak naast zijn gewoon-

uitziende cellen; een aantal fraaie karyokinetische figuren zijn waar te nemen, ook in het stroma. Plaatselijk is er zeker proliferatie. Tussen de spierbundels bevindt zich hier en daar amorf collageen; er is niet veel pigment te bekennen.

Patiënte vertelde wat gevloeid te hebben van 27/12-7/1. Dit duurde langer dan een menstruatie, de hoeveelheid per dag was minder dan bij een ongesteldheid.

9/1: microcurettage midden achter.
39ste dag post S.C.; vermoedelijk placentagebied.
Niet veel necrosis, bijna geen tekenen van ontsteking. Sommige weefseldelen doen aan poliepen denken. Het slijmvlies is zeker ten dele met oppervlakte-epitheel bekleed, slijmvliesflarden zijn soms voor een groot deel ermede bedekt. Het materiaal is over het algemeen niet mooi; er is slechts een klein gedeelte spier met basale delen van het slijmvlies te zien; oppervlakte-epitheel werd hierop niet meegenomen. Proliferatie lijkt niet sterker dan in het vorige curettement. Pigment is aanwezig.

Samenvatting
Op de 12de dag post S.C. heeft de basale slijmvlieslaag in de oppervlakkige delen nog deciduacellen. Het epitheel tracht de wondvlakte te bekleden. De ontstekingsreactie beinvloedt het gedrag en het aspect van deze epitheelcellen. Het collageen verschijnt in vormsels welke de indruk wekken dat retractie heeft plaats gevonden.
Op de 24ste dag post S.C., en waarschijnlijk ook op de 39ste dag post S.C., is de oppervlaktebekleding nog niet overal intact. Proliferatie van het slijmvlies was reeds op de 24ste dag duidelijk. Pigment wordt steeds gezien.

Patiënte v. d. B.-D., V.K. 1951 no. 829, 40 jaar, pariteit VII + 1.
18/12: cervicale Sectio Caesarea, placenta-insertie op achterwand.

30/12: microcurettage midden vóór.
12de dag post S.C.; geen placentagebied.
Er is veel fibrine en necrotisch weefsel. Slijmvliesflarden welke met epitheel bekleed zijn, bezitten in de oppervlakkige laag nog vele goede weefselelementen, dieper gelegen delen zijn volkomen necrotisch (fig. 85, cur 12.[79]).

11/1: microcurettage links vóór.
24ste dag post S.C.; geen placentagebied.
Prachtig stuk spier met basale slijmvlieslaag. Er zijn geen deciduacellen te zien. Oppervlakte-epitheel is afwezig (fig. 86, cur. 13.[17]). In de klierepitheelcellen en de stromacellen zijn delingsfiguren (karyokinese). Tekenen van ontsteking werden niet gevonden. Hier en daar enkele pigmentkorrels.

Patiënte had niet gevloeid.

25/1: microcurettage rechts vóór.
38ste dag post S.C.; geen placentagebied.
Zeer mooi stuk van basale slijmvlieslaag. Rond de klierbuisjes is een fraaie basaalmembraan van collageen te zien; een mooi collageen netwerk in de oppervlakkige slijmvliesdelen valt op. In het slijmvlies is activiteit te bespeuren: kerndelingsfiguren zijn zowel in de klierepitheelcellen als in de stromacellen waar te nemen. De oppervlaktebekleding bestaat uit een fraai epitheel (fig. 87, cur. 14.[23]).
Necrosis werd niet meer gezien. Pigmentkorrels liggen verspreid in het weefsel, ook treft men ze in macrofagen aan.

Samenvatting
Op de 12de dag post S.C. werden weefselflarden aangetroffen welke althans ten dele door epitheel bedekt waren; de meer oppervlakkige laag was soms in betere conditie dan de daaronder liggende, welke volkomen necrotisch te gronde was gegaan.
De basale slijmvlieslaag heeft op de 24ste dag post S.C. nog geen intacte oppervlaktebekleding, er zijn wel tekenen van activiteit (kerndelingen). Op de 38ste dag post S.C. lijkt de oppervlaktebekleding door epitheel voltooid; het slijmvlies is in goede proliferatie. Ook dan worden nog pigmentkorrels, soms in macrofagen gelegen, waargenomen.

Patiënte R.-de B., V.K. 1952 no. 117, 34 jaar, pariteit I + o.
10/2: cervicale Sectio Caesarea, placenta-insertie op achterwand.

22/2: microcurettage rechts vóór.
12de dag post S.C.; geen placentagebied.
Ontstoken slijmvliesdelen, waarvan het oppervlakte-epitheel in figuur 88 (cur. 15.[17]) niet is te zien.
Er is een desintegratie van klierbuisjes: naast epitheelstrengen zijn in het stroma hier en daar syncytiale celconglomeraten van epitheelcellen welke geen verband (meer) hebben met enig klierbuisje. In de oppervlakkige slijmvlieslaag zijn nog deciduacellen. Collageen is rijkelijk voorhanden.

5/3: microcurettage midden vóór.
23ste dag post S.C.; geen placentagebied.
Grote lappen normaal uitziend slijmvlies waarin een mooi, dicht stroma; klierbuisjes zijn in proliferatie, plaatselijk enkele kysten. Hier en daar is oppervlakte-epitheel te ontdekken, sommige slijmvliesflarden dragen dit over een grote afstand. Soms doen de weefselflarden aan poliepen denken. Vaak veel pigment (fig. 89, cur. 16.[18]).

Patiënte had na de microcurettage slechts even gevloeid.

17/3: microcurettage links vóór.
35ste dag post S.C.; geen placentagebied.
Er zijn nog enkele necrotische weefselflarden medegekomen; hierin zijn ontaarde spiervezels te zien. Figuur 90 (cur. 17.[24]) geeft een mooi stuk slijmvlies met oppervlakte-epithelialisatie. Het niveau van de oppervlakte wisselt sterk, plaatselijk maakt het een polypeuze indruk. Een enkele kerndeling wordt waargenomen. Pigmentkorrels bevinden zich tussen de cellen, ook zijn enkele macrofagen hiermede beladen.

Samenvatting

Tijdens het verval zijn in het degenererende weefsel syncytiale celconglomeraten van epitheliaal karakter te zien.
Op de 12de dag post S.C. worden nog deciduacellen afgestoten. De weefselflarden dragen plaatselijk een oppervlakte-epitheel.
Op de 23ste dag post S.C. is de epithelialisatie nog niet geheel voltrokken, deze lijkt op de 35ste dag post S.C. voltooid. Het slijmvlies puilt dan nog poliepachtig in het cavum uteri uit. Hoewel er kerndelingsfiguren gezien werden, was er van een sterke proliferatie nog geen sprake. Pigment is steeds aanwezig.

SAMENVATTING

In de nu volgende regels zijn de in het oog springende feiten overzichtelijker gerangschikt.

Het materiaal van de 12de dag na de verlossing is grotendeels detritus. Behalve fibrinedraden en bloedcellen waren nl. necrotiserende weefselcellen, zowel slijmvlies- als spierelementen, in overvloed aanwezig. De 24ste dag is een verschuiving merkbaar: men krijgt meer gezond uitziend weefsel onder ogen; de 35ste dag komt men zelden ontaarde weefselresten tegen.

De basale laag van het slijmvlies werd op de 12de dag post partum in rust verkerend op de spierlaag aangetroffen. De meest oppervlakkige delen bestaan hier en daar nog uit deciduaweefsel; voor het grootste deel is dit echter reeds afgestoten.

De mucosa draagt geen oppervlakte-epitheel, af en toe ziet men vanuit een klierbuisje een poging tot overgroeiing. Vrijliggende weefselflarden bezitten eveneens een onvolledig epitheelkleed. Soms is het oppervlakte-epitheel gewoekerd en heeft dan een meerlagig karakter met holtevorming. In deze holten bevinden zich leukocyten. Necrobiotische verschijnselen als pyknose zijn niet zelden. Af en toe steken enkele cellen als knoppen buiten het niveau van het epitheeldek. Dit abnormale epitheel werd alleen gezien bij een duidelijke leukocytaire ontstekingsreactie. Deze laatste zou voor de beschreven beelden verantwoordelijk gesteld moeten worden.

De slijmvliesflarden waren rijk aan collageen. Deze stof was ten dele in een amorfe toestand. Een rond vormsel, dat de indruk wekte onder invloed van retraherende krachten tot stand te zijn gekomen, bestond nagenoeg geheel uit collageen. Zo te zien behoorde het niet meer in een organisch verband thuis.

Van de in verval geraakte deciduacellen had het protoplasma een schuimig aspect.

De klierbuisjes zijn blijkbaar resistenter tegen schadelijke invloeden dan de stromacellen: goed gekleurde klierepitheelcellen lagen in necrotiserende bindweefselmassa's. De veranderingen aan epitheelcellen leverden een opvallend beeld: de cellen kregen een meer indifferent karakter en vormden soms een syncytiaal verband. Synplasmatische polynucleaire vormsels van epitheliaal karakter zijn nog op de 23ste dag post S.C. te zien. Kennelijk is hier sprake van een degeneratieve verandering.
Hier en daar waren partieel necrotische slijmvliesflarden te onderscheiden. De delen welke nog in goede toestand verkeerden waren soms door het bekledende epitheel, als de meest oppervlakkige laag van het slijmvlies te onderkennen. De scheiding tussen het gezonde en het ontaarde deel was nu en dan scherp.
Necrotiserend spierweefsel werd waargenomen, de hoeveelheid was niet indrukwekkend.
De basale laag is omstreeks de 24ste dag nog niet overal met epitheel bedekt. Het aantal klierbuisjes is vaak gering; kerndelingsfiguren worden niet altijd waargenomen; met andere woorden: van een actieve proliferatie is dan nog niet altijd sprake. In de curettementen van de insertieplaats van de placenta afkomstig, was de proliferatie op dit tijdstip alleen duidelijk in het geval waarin de zwangerschap op de 26—28ste week een einde moest nemen. In de beide gevallen waarin het slijmvlies buiten de insertieplaats werd onderzocht, was het fenomeen op dit tijdstip van de 24ste dag post S.C. eveneens niet te miskennen. Op de 35ste dag is de proliferatie meestal in het oog springend. De epithelialisatie van de oppervlakte lijkt dan meestal voltooid; op de insertieplaats werd de bekleding nog onvolledig aangetroffen.
Het niveau van de oppervlakte kan op de 35ste dag nog wisselend zijn en een polypeus uiterlijk bezitten.

nterpretatie Nu moeten enkele woorden gewijd worden aan de interpretatie van deze bevindingen.
Ik ben me bewust dat het gevaarlijk zou zijn aan de hand van dit kleine materiaal definitieve conclusies te trekken, temeer daar steeds maar een zeer klein deel van de binnenvlakte van de baarmoeder onderzocht kon worden. Het bestuderen van de gegevens geeft echter een suggestie over de weg waarlangs het herstel na de zwangerschap verloopt.
De beschrijving van een weg wordt bepaald door de tijdstippen waarop men halt houdt en rondkijkt. De hier gegeven schets wordt dan ook

gekleurd door het feit, dat alleen op de genoemde tijdstippen na het einde van de dracht het weefselmateriaal werd gewonnen.
Men realisere zich dat het weefsel met behulp van een microcurette werd verkregen. Een deel hiervan zal, voordat de ingreep plaatsvond, los in de baarmoederholte hebben gelegen. Het was niet altijd uit te maken of de verkregen weefselflarden reeds hun verbinding met de wand hadden verloren, dan wel door het instrument van de uterus waren gescheiden. Ten dele necrotische weefselstukken zullen veelal tot de eerste groep behoren. Ook poliepachtige vormsels, voor een groot deel met epitheel bekleed en nog deciduacellen bevattend, zullen meestal reeds een vrij bestaan hebben gehad. En dit zal zeker het geval zijn geweest wanneer ze op de 24ste dag post S.C. of later werden verwijderd. Omstreeks deze tijd werd namelijk geen deciduaweefsel meer in de basale slijmvlieslaag aangetroffen. De losliggende weefselflarden blijven enige tijd, als vrije explantaten, in leven.
De scherpe grens tussen necrotisch en gezond weefsel deed de vraag opkomen of in deze gevallen geen weefseldelen onder invloed van de microcurettage, dus kunstmatig, waren samengevoegd. Deze uitleg bleek zeker niet voor alle gevallen de juiste. Ik nam een klierbuisje waar dat ten dele in necrotisch gebied lag; de epitheelcellen van het in dit gebied gelegen deel van het buisje hadden een indifferent karakter gekregen, in tegenstelling met de cellen met een normaal aspect van de rest van het klierbuisje. Met andere woorden: deze zo verschillende delen behoorden organisch bij elkaar en waren niet naast elkaar gebracht. Gezien het grote verschil in conditie van beide weefseldelen is het ondenkbaar dat deze delen gedurende eenzelfde tijd van voeding verstoken zijn geweest. Anders gezegd: toen de lap weefsel los liet van de uteruswand, was dit onderscheid reeds evident.
Ik meen dat een verklaring voor het verschijnsel moet worden gezocht in de bloedvaatvoorziening van het slijmvlies. Het is bekend dat de mucosa door twee typen kleine slagaders wordt gevoed: type I (Daron) verzorgt de functionele laag („coiled artery") en geeft weinig vertakkingen af; type II (Daron) loopt minder gekronkeld en verzorgt de basale laag. Het eerste type wordt beschouwd als de voortzetting van de radiair verlopende arterie in de spierlaag van de baarmoeder. Dalgard heeft dit patroon aan de menselijke baarmoeder kunnen verifiëren en vond dat ook in de proliferatiefase de „coiled arteries" de oppervlakte van het slijmvlies reeds bereikten. Deze arteriën zijn min of meer als eindarteriën op te vatten. De laatste onderzoeker meent, evenals Schlegel, arterioveneuze anastomosen tussen de „coiled-

arteries" en de venulae te hebben gevonden.
Het is zeer goed denkbaar dat een arterie van type I in samenwerking met de arterioveneuze anastomosen, een oppervlakkige weefsellaag nog in een goede toestand kan houden, terwijl het omringende en dieper gelegen weefsel door vaatveranderingen aan soortgelijke naburige arterietjes reeds necrotisch te gronde is gegaan.
Het genecrotiseerde weefsel zal vervolgens, soms dus met een stuk normaal weefsel aan de oppervlakte, van de baarmoeder worden afgestoten.

Williams nam aan dat actief endometrium de nodulair verheven insertieplaats van de placenta met zijn georganiseerde vaten en gehyaliniseerd weefsel, overgroeiend ging bedekken. Dit werd door mij niet gezien. Volgens deze onderzoeker speelt in het exfoliatieproces van het op deze plaats gelegen weefsel een binnengroeien van actieve mucosa vanuit de zijkanten een rol. Mijn bevindingen geven geen aanleiding deze zienswijze te delen. Ik vraag me trouwens af of deze opvatting niet op een onjuiste interpretatie berust: wanneer de insertieplaats van de placenta zich nodulair verheft boven het niveau van het binnenoppervlak van de baarmoeder en dit orgaan geleidelijk involuerend, kleinere afmetingen aanneemt, wordt dan niet de schijn van een binnengroeien vanuit de zijkanten gewekt?

Ontstekingsprocessen kunnen weefsel in verval brengen en een afscheiding bewerkstelligen. Ik heb de indruk dat bij normale kraamvrouwen deze factor van ondergeschikte betekenis voor de exfoliatie is.
De circulatie-veranderingen spelen m.i. bij het afstoten de dominerende rol. De exfoliatie zie ik als functie van de vaatveranderingen en circulatiestoornissen, welke tijdens het puerperale involutieproces in de baarmoeder ontstaan.

In de zwangerschap hypertrofieert het gehele vaatstelsel, het aantal windingen in de arteriële vaten van de spierwand neemt toe (Freund). Er is echter ook sprake van een vermeerdering van het aantal slagaders en aders (Wiegand, Küstermann, Kearns). De grote bloedvaten lijken in hoofdzaak naar de aanhechtingsplaats van de nageboorte te verlopen (Beker, Koichi Itoh). In de decidua basalis zijn meer schroefvormig gewonden arterietjes dan in de decidua vera (Kearns). Hand in hand met het toenemen van het aantal geboorten vergroot zich het elastische apparaat in de vaatwanden (Pankow). Het aantal elastische vezels stijgt, maar tevens vindt een verandering in het elastische weefsel plaats; bij multiparae zijn grote amorfe elastoide massa's in de adventitia van de vaten te zien. Het involutieproces speelt hierbij een rol. Men zou aan het beeld, dat het elastisch weefsel toont, kunnen zien of er sprake is geweest van een gevorderde graviditeit.
In het puerperium verdwijnt de spierlaag van de media; daarvoor in de

plaats komt een eigenaardig hyaline bindweefsel, dat vaak vrij van elastische vezels is en tot in de intima reikt (Wiegand). Vaten tromboseren en worden georganiseerd (Williams). De residuen van geobliteereerde vaten kunnen tijdens en na de puerperale involutie door resorptie worden opgeruimd (Freund, goodall).
De spiraalvormig gewonden arterietjes van de slijmvlieslaag (type I) zijn voortzettingen van de straalsgewijs verlopende, grotere arteriën in de baarmoederspier en bezitten evenals deze een goed ontwikkeld elastisch apparaat; de basale arteriën behoren daarentegen tot het myo-epitheloide type (Okkels en Engle: onderzoek bij Macacus). Deze onderzoekers verwijderden de ovaria bij de genoemde dieren en zagen als gevolg hiervan een fibro-elastische degeneratie van de „coiled arteries" optreden; de basale arteriën ontaarden niet.

Het is mijns inziens denkbaar, dat deze verschillende vormen van vaatveranderingen nog in een vergevorderd stadium van het puerperium plaatselijk stoornissen in de circulatie oproepen, welke tot ontaarding van weefsel met afstoting van weefselflarden aanleiding geven.
Niet onmogelijk lijkt het dat de afstoting plaatselijk herhaald zal zijn. Enkele feiten wijzen namelijk erop dat de exfoliatie niet afgelopen is, wanneer het deciduale weefsel teloor is gegaan. Zo werden op de 23ste dag post S.C. bij de tweede kraamvrouw grotendeels gedegenereerde weefselfragmenten gevonden, waarbij echter gedeelten slijmvlies, welke tot het basale celtype behoorden, een gezond aspect vertoonden. Bij de vierde kraamvrouw was op de 12de dag post S.C. in een soortgelijk weefselflard het gezond uitziende weefseldeel door een epitheelbekleding als het oppervlakkigste deel te herkennen.
De exfoliatie wordt niet beperkt door het doel het deciduale weefsel kwijt te raken. Haar omvang wordt beheerst door het involutieproces van de baarmoeder. Dit proces is het essentiële; de exfoliatie is een functie van deze involutie en zal in ruimere mate plaats vinden dan voor de regeneratie van het slijmvlies nodig lijkt.
Bij een herhaalde en laat optredende afstoting zal dus normaal uitziend slijmvlies van het basale celtype verloren gaan. Deze zienswijze maakt het begrijpelijk waarom de basale laag zo lang van een gaaf oppervlakte-epitheel verstoken blijft.

Leopold nam waar dat de oppervlaktebekleding zeker de 6de week voltooid was (soms reeds na 3-4 weken). De Snoo zag de 19de dag post partum nog geen oppervlakte-epitheel, dit zou eerst de 28ste dag worden gevormd.

Mijns inziens is het onjuist te menen dat het oppervlakte-epitheel zo laat ontstaat. Het epitheel poogt steeds de ontstane grenzen te over-

groeien, maar kan het werk niet afmaken omdat een herhaalde afstoting dit belet. Het gevolg is bovendien een wisselend niveau van de oppervlakte met polypeuze verhevenheden.
De vaatveranderingen in de baarmoeder zullen onder de insertieplaats intensiever en uitgebreider zijn. De mucosa zal hierboven gedurende langere tijd kunnen worden afgestoten. Terloops zij opgemerkt dat Williams de oppervlakte-epithelialisatie aan de insertieplaats later zag optreden dan buiten deze regio. In overeenstemming hiermede lijken de bij het besproken materiaal gevonden gegevens; omstreeks de 35ste dag post S.C. was het oppervlakte-epitheel op de insertieplaats nog niet altijd volledig. Het slijmvlies naast de placenta-insertie geleek in beide waargenomen gevallen beter van oppervlakte-epitheel voorzien. Toch is hier grote terughoudendheid op zijn plaats. In deze studie wordt namelijk node gemist een vergelijkbaar onderzoek van placenta-insertiegebied en het terrein daarbuiten. Met andere woorden: er is geen onderscheiden materiaal uit dezelfde baarmoeder afkomstig. Bovendien deelden enkele patiënten mee gedurende de geobserveerde periode gevloeid te hebben en de laatste curettementen vonden 1—4 dagen na het einde van de fluxus plaats. Een onvolledige epithelialisatie baart op zichzelf dan geen verwondering.
De eerste patiënte vloeide van 30/10—12/11, de fluxus was op de 31ste dag na de Sectio Caesarea begonnen. Het microscopisch aspect van de uterusmucosa laat op de 25ste dag post S.C. een basaalslijmvlies zien met slechts plaatselijk een oppervlakte-epitheel; het slijmvlies is in rust. Het is niet denkbaar dat zulk een slijmvlies 6 dagen later een volledig ontwikkelde functionele laag, in secretiefase verkerend, bezit. De bloeding zal zeker geen echte menstruele zijn geweest. Een anovulatoire bloeding is niet uit te sluiten, hoewel niet waarschijnlijk nu blijkt dat het slijmvlies op de 25ste dag post S.C. nog geen verschijnselen van actieve proliferatie te zien geeft. Men dient dus rekening te houden met de mogelijkheid dat deze bloeding veroorzaakt werd door een afstoten van slijmvlies waarbij puerperale vaat (circulatie)veranderingen doorslaggevend zijn (ernstige ontstekingsverschijnselen ontbraken).
Bij de 2de patiënte verscheen de fluxus na de microcurettage en op dezelfde dag van de ingreep (de 23ste dag post S.C.). Het slijmvlies was in rust. De ingreep kan voor de bloeding verantwoordelijk zijn; ook is het mogelijk dat een exfoliatie in voornoemde zin een rol gespeeld heeft (patiënte vloeide gedurende 7 dagen).
De 3de patiënte nam vanaf de 36ste dag post S.C. bloedverlies waar. Op de 24ste dag werden tekenen van proliferatie in het slijmvlies ge-

vonden. Een menstruele of een anovulatoire bloeding is zeer wel denkbaar.
De 4de patiënte vloeide niet en de 5de patiënte zag dit verschijnsel slechts even en wel direct na de microcurettage.
De aard van de bloedingen is niet met zekerheid bekend. Dit is een reden te meer om naar aanleiding van het gevonden verschil in oppervlaktebekleding tussen placenta-insertieplaats en het gebied daarbuiten geen conclusies te trekken. Een uitgebreider onderzoek is gewenst.
Een onderzoek in deze materie zal voor een deel gedragen worden door anamnestische gegevens van patiënten en is hierin veroordeeld tot een zekere ongewisheid: niet elke vrouw legt bij het beoordelen van bloedverlies per vaginam eenzelfde maatstaf aan.

SAMENVATTENDE BESPREKING

Aan het eind van dit deel wordt de behoefte gevoeld een samenvattende bespreking te laten volgen.
Teneinde geïnformeerd te worden over het al of niet bestaan van genitoblasten, werden kweekproeven in vitro ingezet. Voor een deel werden deze verricht met baarmoederslijmvlies en spierlaag afkomstig van niet-zwangere vrouwen, die in de geslachtsrijpe periode waren (inleidende kweekproeven genoemd; hierbij werd maximaal 28 dagen gekweekt).
Daarnaast werden kweekproeven ingezet met soortgelijk materiaal, direct na de bevalling verkregen. Dit weefsel was verwijderd van de insertieplaats van de placenta en van daarbuiten gelegen gebieden; maximaal werd gedurende 16 dagen gekweekt.
De laatste kweekproeven gaven tevens uitkomsten welke van nut waren bij het vormen van een voorstelling over de gang van zaken bij het herstel na de bevalling.
Het verlangen beter ingelicht te worden over de regeneratie post partum was aanleiding tot het instellen van een onderzoek bij kraamvrouwen met behulp van een microcurette. Met dit instrument werd achtereenvolgens op ongeveer de 12de, 24ste en 36ste dag post S.C. bij dezelfde vrouw weefsel verwijderd. Bij sommige vrouwen werd de insertieplaats van de placenta onderzocht, bij andere het daarbuiten vallende terrein. Dit materiaal werd niet gekweekt, maar na voorbehandeling, histologisch onderzocht.

genitoblasten

Zowel bij het kweekexperiment, als bij het onderzoek van de curettementen werd geen ontstaan van epitheliale elementen uit andersoortige cellen gezien.

epitheel

Bij het kweken kwam vast te staan dat epitheelcellen afkomstig van klierresten, kunnen overleven.

De hoeveelheid waarin deze resten voorkomen en de conditie van althans een deel van de epitheelcellen, moet voldoende geacht worden, om de taak van de restauratie in dit opzicht te volbrengen.

stroma

De uitkomsten van de kweekproeven waren niet van dien aard dat het zich transformeren van geheel ontwikkelde deciduacellen tot cellen van het basale celtype aannemelijk is. Moet men derhalve vaststellen dat met de rijpe deciduacel een eindfase van de stromacel is bereikt? In dit verband leek het nuttig naar kerndelingen te zoeken. Mitosen als teken van vermogen tot vermeerdering kunnen een argument zijn voor de stelling dat van een eindfase geen sprake is.
Mitotische figuren werden in deciduacellen niet gezien. Wel rees een enkele keer het vermoeden dat amitotische deling had plaats gevonden.
Tijdens kweekproeven welke in deel I beschreven zijn, werd decidua gevormd. In of nabij een groep deciduacellen werd een indirecte celdeling waargenomen. Ik ben er echter niet van overtuigd dat deze mitose een deciduacel betrof.
In het weefselmateriaal met de curette verkregen, werden ook geen aanwijzingen gevonden voor het in dit opzicht actief zijn van echte deciduacellen.
Voorlopig dient aangenomen te worden dat rijpe deciduacellen veroordeeld zijn te gronde te gaan. Cellen met een beperkte deciduale reactie kunnen waarschijnlijk teruggaan tot het gewone celtype en mede helpen het herstel te bewerkstelligen.

In de cultuur zag men nadat de detritus was opgeruimd, een nieuw stroma in de vrijwel celloze inhoud van de explantaten ontstaan. Worden defecten teweeggebracht door het ontaarden van decidua, ook in vivo opgevuld door middel van regeneratie van weefsel? Naar ik meen zal het necrotiserende weefsel vrijwel geheel worden afgestoten, de restauratie van het mesenchymale deel van het slijmvlies komt tot stand door vermeerdering van preëxistent cytogeen stroma. Een proliferatie in de zin van een min of meer ongeordende woekering van cellen, zoals deze in de vorm van celnesten in de culturen werd gezien, kwam ik bij het bezien van de curettementen niet tegen.

intern opruimwerk

Dat de afstoting zo'n grote rol speelt bij het herstel van het slijmvlies vindt zijn terugslag in het interne opruimwerk.
Op grond van de uitkomsten van de kweekproeven is het waarschijnlijk dat stromacellen losgeraakt uit het weefselverband (dissociatie), tot

cellen met een fagocytaire functie kunnen worden.
In de curettementen werden grote eenkernige cellen, met insluitsels beladen, waargenomen. Pigment werd zowel in als buiten zulke cellen gezien. In elk curettement, op welk tijdstip na de Sectio Caesarea ook verkregen, werden pigmentkorrels in het slijmvlies en tussen de basale spierbundels waargenomen. De hoeveelheid was nu eens meer dan weer minder: een bepaald verband werd in deze wisseling niet ontdekt.

exfoliatie

Aan de hand van het materiaal verkregen met de microcurette, werd een conceptie over de regeneratie post partum opgesteld.
De voorstelling van zaken is enigszins afwijkend van bekende opvattingen, ook al omdat zij een accentverschuiving beoogt door de circulatieveranderingen centraal te stellen. Met nadruk wordt er op gewezen dat de exfoliatie gezien wordt als functie van het puerperale involutieproces van de gehele baarmoeder: zolang dit proces met circulatiestoornissen gepaard gaat kan weefsel afgestoten worden. De exfoliatie zal plaatselijk herhaald kunnen zijn en nog laat in het puerperium kunnen optreden; bij deze herhaalde afstoting gaat (ook) normaal slijmvlies van het basale celtype te loor. Dit proces vindt dus in ruimere mate plaats dan voor een regeneratie van het slijmvlies zelf noodzakelijk is en vindt nog voortgang nadat het deciduale weefsel is afgesplitst.
Het feit dat verschillende schrijvers (o.a. De Snoo) pas zo laat in het puerperium oppervlakte-epitheel zien, wordt mijns inziens niet veroorzaakt door het late ontstaan van oppervlakte-epitheel, maar zou zijn verklaring kunnen vinden in de plaatselijk herhaalde afstoting. Een aaneensluitende epitheelbekleding van de oppervlakte zal hierdoor lange tijd uitblijven.
Het vaak polypeuze aspect van de slijmvliesbekleding van de baarmoeder op het eind van het puerperium, kan eveneens met de plaatselijk herhaalde exfoliatie in verband worden gebracht.
Deze voorstelling van zaken werd ingegeven door de volgende feiten en omstandigheden:

a: het epitheel heeft blijkens mijn ervaring (ook bij de kweekproeven opgedaan) direct de neiging nieuw gevormde grensvlakken te bedekken;
b: een gave oppervlakte-bekleding van de baarmoederholte wordt pas laat in het kraambed gezien;
c: partieel necrotische weefselflarden met delen normaal uitziende celgroepen van het basale celtype werden nog op de 23ste dag post S.C. waargenomen;

d: in soortgelijke weefselflarden waren de goed kleurbare delen (levend weefsel) soms ten dele bedekt door een oppervlakte-epitheel;
e: de grens tussen de gezonde en ontaarde delen is vaak scherp;
f: het gegeven vaatpatroon van de baarmoeder;
g: de vaatveranderingen in de zwangerschap en na de baring.

De zienswijze heeft nog een hypothetisch karakter. Verschillende onderzoekingen over de regeneratie post partum zullen moeten volgen alvorens een definitieve conceptie gegeven kan worden.

Een vergelijking met de uitkomsten van het onderzoek van SHARMAN (1953) is hier op zijn plaats. Ook deze auteur onderzocht slijmvlies dat met behulp van een microcurette uit de baarmoeder was verwijderd. Het weefsel was bijna uitsluitend afkomstig van buiten de insertieplaats van de placenta.
Vanaf de 8ste dag post partum werden kerndelingen in klierepitheelcellen waargenomen; het oppervlak van het slijmvlies was reeds vanaf dit tijdstip met epitheel bedekt. Op grond van het feit dat mitosen in normale deciduacellen werden gezien, acht hij deze cellen in staat bij het herstel van het slijmvlies een actieve rol te spelen.

ENDOMETRIOSIS

ALGEMEEN OVERZICHT

Onder endometriosis verstaat men het voorkomen van baarmoederslijmvlies buiten zijn normale localisatie.
De uterusmucosa en deze endometriosishaarden zijn morfologisch gekenmerkt door het cytologisch aspect van de cellen en door het histologisch arrangement van de verschillende weefselelementen; functioneel zijn ze gekarakteriseerd door het vermogen op een specifieke wijze op de ovariële hormonen oestron en progesteron te reageren. Deciduavorming kan tijdens de zwangerschap vóórkomen. Het slijmvlies heeft het vermogen infiltratief in de omgeving te groeien.
Een typerend beeld levert een veld van cytogeen stromaweefsel, waarin verspreid klierbuizen liggen; ter plaatse vindt men nu en dan spierweefsel, soms in zulk een hoeveelheid dat een hyperplasie van spiercellen waarschijnlijk is. Een van de drie genoemde elementen kan ontbreken.
De naam endometriosis omvat ook die weefselhaarden welke vroeger veelal beschreven werden als adenofibrosis of adenomyosis.
De aandoening komt niet alleen in de uterus voor maar ook in de ovaria, de tubae en de ligamenten van de uterus. De haarden zijn in het gehele kleine bekken waargenomen.

In de loop der jaren zijn verschillende theorieën aangaande de genese opgesteld. Het verspreid voorkomen van de afwijking is de oorzaak ervan geweest dat geen enkele theorie zich als alleen geldend kon handhaven. Het pogen de verschillende localisaties vanuit één principe te verklaren is gerechtvaardigd, mogelijk zelfs te loven; men krijgt echter bij het nagaan van de literatuur de indruk dat dit streven te krampachtig werd volgehouden. Teveel werd het „of-of-principe" gehuldigd en men vergat wel eens dat er in de natuur verschillende

mogelijkheden naast elkaar kunnen bestaan. Deze kritiek is echter na zoveel studies welke nieuwe gezichtspunten hebben geopend, gemakkelijk. Bovendien moet erkend worden dat verschillende auteurs direct onderscheiden ontstaanswijzen hebben geaccepteerd.
Bij de bespreking van de genese wordt hier een scheiding gemaakt tussen die groep van theorieën welke als bron van endometriosishaarden het aanwezige endometrium zien en die, welke ervan uitgaan dat de haarden ontstaan uit gelijksoortig weefsel als waaruit in de embryonale periode de uterus werd gevormd.
De *eerste groep* laat zich als volgt onderverdelen:

a. ontstaan via groei per continuitatem;
b. ontstaan via vrije versleping, mogelijk bij:
   menstruele desquamatie,
   diverse mechanismen (tubacontracties o.a.),
   operatie;
c. ontstaan via gekanaliseerde versleping langs lymf- en bloedvaten.

a. *Ontstaan via groei per continuitatem.*
Er wordt thans algemeen aangenomen dat de endometriosis interna (in de uterus gezeteld) zijn herkomst kan vinden in de basale laag van het baarmoederslijmvlies. Men accepteert hiermee de opvatting van R. Meijer, die zegt dat door de herhaalde regeneratie de basale laag geprikkeld wordt tot hyperregeneratie en hyperplasie. Hierbij zou het weefsel geneigd zijn endofytisch in de spier te groeien. Dit ingroeien is infiltratief maar niet destruerend, zoals dat bij maligne tumorgroei gewoon is.

Kitai nam waar dat spierelementen na troebele zwelling opgelost werden; ook zouden er elastische fibrillen te gronde gaan. Het stroma zou een oplossend vermogen hebben. De Josselin De Jong beschrijft bij de infiltratieve groei dat hij soms cytogeen weefsel, dan weer kliercellen zag vooropgaan; hij laat de mogelijkheid open dat het kliercpitheel door zijn invloed op de omgeving cytogeen weefsel doet ontstaan. De opvatting van Meijer dat ontsteking de woekering van de basale laag in gang zette, wordt niet meer gehuldigd. Onder anderen wees De Snoo erop, dat voor dit binnendringen een bepaalde hormonale gesteldheid één van de voorwaarden is; volgens deze auteur ging het stromaweefsel vooraan en het werd al of niet door epitheel gevolgd.

Philipp en Huber zijn van oordeel dat deze adenomyosis uteri interna eveneens kan ontstaan in de musculatuur van de tubahoek. Hierbij kan het bedekkend slijmvlies van dit tubagedeelte zijn eigen karakter be-

houden. Zij onderscheiden deze vorm van de salpingitis isthmica nodosa, welke laatste op ontsteking van de tuba zou berusten, en van de echte tuba-adenomyosis, waarbij de salpinx locaal baarmoederslijmvlies draagt. Vanuit dit slijmvlies voltrekt zich dan in het laatste geval de dieptegroei in de musculaire laag.

b. *Ontstaan via vrije versleping.*

Sampson nam aan dat bij de menstruatie bloed door de tubae vloeit en in het kleine bekken komt. Het menstruele bloed bevat weefselflarden en op deze wijze zouden, via implantatie van slijmvliesdelen, endometriosishaarden op de serosa en in de daaronder gelegen weefselstructuren ontstaan. Deze haarden zouden door desquamatie weer aanleiding geven tot verdere verspreiding van de aandoening.

Novak opperde dat het interstitiële deel van de tubae te nauw is voor passage van weefselstukjes. Althans voor die stukjes, welke groot genoeg zijn om verdere groei te kunnen geven. Indien er een implantatie van endometrium is, zo suggereert hij, dan zal het vervoer eerder in omgekeerde richting plaats vinden. Met andere woorden: stukjes slijmvlies, losgekomen uit haarden van eierstokendometriosis zullen in de eileider de aandoening te weeg brengen.

Op grond van operatiebevindingen ontkende Sampson deze tegenwerping. Ook meent hij, en hierin verschilt hij weer van opinie met Novak, dat het transport niet zo lang duurt dat de weefselfragmenten de capaciteit tot groei verloren zouden hebben.

Andere schrijvers, o.a. De Josselin De Jong, De Snoo, Philipp en Huber, ontkennen dat, afgezien nog van de duur van het transport, het bij de menstruatie afgestoten weefsel zo levenskrachtig is dat implantatie aannemelijk is.

Heim wijst erop dat bij manipulaties aan de uterus (o.a. bij operatie) actieve stukjes kunnen loslaten en versleept worden. *diverse mechanismen*

Philipp en Huber zien nog een andere weg. Bij de echte tuba-adenomyosis, welke volgens de auteurs frequent voorkomt, bestaat er steeds een samenhang met het endometrium corporis uteri. Essentiëel is hier een grensoverschrijding van dit laatste weefsel. Het gevolg hiervan is dat veelal het pars interstitialis tubae volkomen afgesloten is. Een retrograde versleping van corpusmucosa kan dan ook niet worden aangenomen. Wèl een afstoting van tuba-endometrium met vervoer naar de buikholte, aangezien het ostium abdominale van de salpinx open is. Deze afstoting kan bij de menstruatie geschieden, maar onder deze omstandigheden zou het weefsel gedegenereerd zijn. Belangrijker vinden

zij daarom dat ook contracties van de tubae het losmaken van het endometrium bewerkstelligen. In deze situatie zouden de weefselstukjes in goede conditie verkeren en meer actief zijn.

bij operatie

In 1930 publiceren HASELHORST en OTTO hun studie over de genese van endometriosis in laparotomielittekens. In 14 van de 27 gevallen kon een directe verbinding met het klierweefsel van de corpusmucosa worden aangetoond. De draden bij het hechten door het weefsel gelegd, geleiden het slijmvliesweefsel tijdens zijn infiltratie. Onder anderen stelt HARBITZ zich achter deze auteurs: na een laparotomie kan uitgroei plaats vinden, bij de operatie kunnen autotransplantaten gezaaid zijn.

RIECK gelooft dat, afgezien van de vaak reeds bestaande kleine breukpoorten (bij de navel, bij de lig.rotunda), door operatieve ingrepen hun aantal vergroot wordt. In deze breukpoorten zouden slijmvliespartikels, als entmetastasen, gevangen blijven en uitgroeien tot endometriosishaarden. De verbinding van het endometrium met het peritoneum kan verloren gaan: een extraperitonealisatie heeft zich dan voltrokken.

c. Ontstaan via gekanaliseerde versleping.

langs lymfvaten

HALBAN neemt verspreiding van slijmvliespartikels langs lymfogene weg aan. Door de basale hyperplasie (MEIJER) zou het weefsel zijn fysiologische grenzen overschrijden en tussen de spierlamellen in de lymfruimten kunnen binnendringen. Via de lymfbanen zou versleping volgen tot onder de serosa, maar evenzeer tot buiten de uterus. Het bewijs voor zijn theorie zag hij geleverd in het vinden van baarmoederklierweefsel in de regionale lymfklieren van dit orgaan.

KITAI vond heterotoop slijmvlies als polypeuze vormsels in lymfruimten gelegen. Hij stipuleerde echter dat arrosie van het endotheel achterwege was gebleven.

langs bloedvaten

PHILIPP en HUBER zijn er van overtuigd dat ook langs hematogene weg uitzaaiing van slijmvliesdelen kan voorkomen. In een preparaat van een rectum met uitgebreide endometriosis, vonden zij slijmvlies in een vena gelegen. Hier was zeker geen perivasaal gelegen haard in het geding.

Deze onderzoekers zien in deze weg ook de mogelijke verklaring voor de zelden, zo ooit voorkomende extraperitoneale, ver van de genitaalsfeer optredende endometriosis.

Tweede groep: Vorming uit cellen met embryonale potenties.

IWANOFF heeft in 1898 het ontstaan van de afwijking uit epitheel van de serosa gepropageerd. Hij kwam tot deze overtuiging door het be-

studeren van een adenofibromyoom van de achterwand van de uterus. Hierbij viel het hem op dat de epitheliale strengen alle in de richting van de serosa liepen.

Lauche, De Josselin De Jong en R. Meijer hebben zich bij hem aangesloten en erop gewezen dat het peritoneum-epitheel verwand is aan het epitheel van de gang van Müller.

Volgens Lauche zijn de navelendometriosen niet afkomstig van resten van de ductus omphalo-mesentericus, maar van overblijfselen van het coeloomepitheel. Resten van dit epitheel zouden van de fysiologische navelbreuk uit de embryonale periode zijn achtergebleven. Ook de endometriosis in de lies, welke extraperitoneaal kan zijn gelegen, stamt in dat laatste geval volgens hem af van het peritoneum van de geheel of partieel persisterende processus vaginalis.

Het epitheel zou onder invloed van zijn formatieve prikkel bij een bepaalde hormonale gesteldheid, het bindweefsel modificeren tot cytogeen stromaweefsel. Het aanwezige spierweefsel moet ten dele opgevat worden als een reactie van reeds aanwezige spiervezels op de slijmvlieswoekering. De herkomst van een ander deel echter ziet genoemde onderzoeker in ongedifferentieerd gebleven mesenchymcellen. Alleen wanneer deze in het geding zijn wil hij de endometriosis opvatten als een echt blastoom (choristoblastoom). De kenmerken hiervan zijn de scherpe begrenzing, het ontbreken van samenhang met het peritoneum en het bezit van een eigen, gladde musculatuur.

De Josselin De Jong gelooft niet dat het gehele uitgedifferentieerde serosa-epitheel stroma en klierepitheel kan vormen: slechts delen van derivaten van het coeloomepitheel behielden deze potentie.

Heim breidde de sero-epitheliale theorie in zoverre uit dat ook mesenchymale cellen uit de omgeving van het epitheel, deze embryonale potenties werden toegedacht. Hij ontwikkelde zijn theorie over de ontstaanswijze ter plaatse („an Ort und Stelle"). De argumentatie van deze theorie is m.i. onvoldoende. Hij wijst op een endometriosishaard in de linkerhoek van een dwars verlopend operatielitteken, waarbij deze haard beperkt bleef tot het suprafasciale deel van de buikwand. Een verbinding met organen in de buikholte was niet te bespeuren, hetgeen onweerlegbaar voor een locaal ontstaan zou pleiten. Dit is m.i. niet te accepteren wanneer men verneemt dat een graviditeit per laparotomie werd beeindigd (Sectio parva). Immers enting van slijmvliesweefsel kan hier toch plaats gevonden hebben.

theorie van De Snoo

De Snoo, die eerst hetzelfde standpunt als De Josselin De Jong huldigde, ging later eigen wegen. Hij nam het bestaan van genitoblasten aan.

Hiermede worden bedoeld onrijpe, multipotente cellen, welke klier-, stroma- en spierweefsel kunnen leveren. Deze cellen zouden verspreid in de uterus voorkomen, maar niet of sporadisch in het slijmvlies. Ook zou de gehele genitaalsfeer ermede doordrenkt zijn. Deze moedercellen zouden dus in staat zijn de gehele uterus te vormen. Hij was tot deze opvatting gekomen door het bestuderen van de structuur van sommige adenomyomata. Deze deed hem namelijk denken aan een verzameling miniatuur-uteri. Deze miniatuur-uteri zijn opgebouwd uit een spierlaag, waarbinnen slijmvlies ligt. In het centrum is een holte bekleed met epitheel (volgens De Snoo het equivalent van het cavum uteri). Het cytogeen weefsel is niet overal even overvloedig; soms is het slechts aan één kant duidelijk en het puilt dan als een kussen in de holte uit. Deze ampullen zijn onder meerderen fraai beschreven door Lauche. In de holte zijn bloedresten te zien; nu en dan vormen ze reeds macroscopisch zichtbare, zogenaamde chocoladekysten.

Deze zienswijze van De Snoo komt ook tot uiting in het onderscheid dat hij maakt tussen echte en valse endometriosen. De laatste groep omvat volgens deze auteur die haarden, welke ontstaan door uitgroei van preëxistent slijmvlies; ze zouden niet, in tegenstelling met de echte endometriosen, op hormonale invloed met secretie (en menstruatie) of deciduavorming kunnen antwoorden. Hieronder vallen dus de endometriosen die ontstaan door woekering vanuit de basale slijmvlieslaag; eveneens bepaalde haarden van de tubahoek, zoals Philipp en Huber deze hebben beschreven. De vertakte spleten in deciduavelden, welke De Snoo eertijds met De Josselin De Jong beschreven had als klierholten, ziet hij later, evenals de chocoladekysten, als equivalenten van baarmoederholten.

Oorspronkelijk heeft De Snoo verondersteld dat deze chocoladekysten zich vergroten door verschillende menstruele desquamaties. Later verdedigt hij het standpunt dat na de bloeding het slijmvlies niet regenereert: er zou reductie van het weefsel optreden. Worden de bloedkysten groter, dan komt dit niet door bloedverlies uit een menstruerend slijmvlies, maar door bloeding uit de wand van de teerkyste onder de invloed van ovariële hormonen. De endometriosen zouden na één cyclus te gronde gaan.

Het is De Snoo geweest die gewezen heeft op het etiologisch verband tussen een abnormaal sexueel leven (coïtus interruptus) met zijn chronische hyperemie in het kleine bekken, en het optreden van de endometriosen.

Voor de etiologie van de extragenitale endometriosen, de haarden in

laparotomielittekens en aan vulva en perineum; nam De Snoo wel versleping langs bloed- en lymfbanen, of directe enting aan. In deze gevallen zou een transport van endometrium niet het essentiële zijn, maar wel de versleping van genitoblasten.

Tot slot van dit overzicht volgen nog enkele opmerkingen voorzien van eigen commentaar.

deciduavelden

Tijdens de zwangerschap kan men regelmatig onder het ovariumoppervlak deciduacellen vinden. Zulke heterotoop gelegen cellen zijn onder meer beschreven in de uterus. Een enkele maal zijn in dit orgaan grote velden van deze cellen aanwezig; moeilijkheden bij de bevalling kunnen dan ontstaan (De Snoo). Terecht heeft Shaw erop gewezen, dat de theorie van Sampson geen verklaring geeft voor dezelfde distributie van ectopische deciduacellen en endometriosishaarden. Dit geldt voor iedere implantatietheorie. Hierin is m.i. één van de redenen gelegen waarom men zich niet zal laten verleiden in de versleping van slijmvliesweefsel de enige oorzaak van het ontstaan van de endometriosen te zien.

ampullaire formaties

Een enkel woord over de ontstaanswijze van de ampullaire formaties is gewenst. De Snoo nam het standpunt in dat de holte in deze vormsels een equivalent is van de uterusholte; de genitoblasten hebben zich bij hun proliferatie en differentiatie zo gerangschikt dat de weefselstructuren een complete uterus nabootsen.

Op grond van transplantatieproeven meent Harbitz de opvatting te kunnen verdedigen dat deze vormsels kunnen ontstaan na enting van baarmoederslijmvlies in een weefselspleet. Vanuit het epitheel wordt vervolgens de spleet verder bekleed. De epitheelrand zal dan niet overal cytogeen stroma onder zich hebben en plaatselijk lager zijn.

Terloops zij hier opgemerkt dat De Josselin De Jong het standpunt verdedigt dat het epitheel voor zijn vorm en functie de samenwerking met het celrijke, cytogene stromaweefsel nodig heeft. Hij had waargenomen dat, wanneer een klier in een endometriosishaard uit dit stromaweefsel groeide en op een vezelig, celarm bindweefsel stootte, het karakter van het epitheel veranderde.

Op grond van het feit dat in de beschreven kweekproeven het epitheel steeds een grote groeikracht ten toon spreidde, voel ik het meest voor de opvatting, dat deze ampullaire beelden veelal ontstaan na een menstruatie in een endometriosishaard. Het slijmvlies in zulk een haard is niet overal in dezelfde fase; de gedeelten in de secretiefase zullen bij een daling van de hormoonspiegel desquameren. Regeneratie zal vanuit

de klierepitheelcellen voortgang vinden en er is een holte geschapen. Het slijmvlies dat in de proliferatiefase verkeerde, kan intact blijven en als een kussen in de holte uitpuilen.

Ook bij HARBITZ speelt de menstruele afstoting een rol; hij blijft echter uitgaan van de gegeven weefselspleet.

Met nadruk wil ik erop wijzen, dat het m.i. onjuist is deze holte te zien als een verwijde klier, zoals TORRINGA en VERHAGE voorstaan.

hormonale reactie van endometriosishaarden

Een merkwaardig feit blijft het dat de haarden bij de endometriosis interna meestal niet onderhevig zijn aan de cyclische veranderingen. Gewoonlijk ontstaan deze haarden door woekering van de basale slijmvlieslaag. DE SNOO meende nu dat in de gevallen waarbij de secretiereactie wèl evident is, de oorsprong van de haarden gezocht moest worden in de genitoblasten (echte endometriosen).

De opvatting van NOVAK hierover verdient eveneens de aandacht. Deze onderzoeker beschreef poliepen van baarmoederslijmvlies die het beeld van kysteuze glandulaire hyperplasie vertoonden (ook SCHRÖDER heeft op deze poliepen gewezen). Het omringende weefsel was premenstrueel veranderd. De poliepen zouden hun oorsprong hebben in de basale laag en bij de verdere ontwikkeling door de zona functionalis zijn gedrongen.

Poliepen waarin zich premenstruele veranderingen hebben voltrokken ontstaan daarentegen uit de zona spongiosa van het slijmvlies. Vindt nu de groei in omgekeerde richting plaats, dan zou dus dit deel van de functionele laag door de basale laag heenbreken en in het spierweefsel aanleiding geven tot vorming van endometriosis met een premenstrueel aspect.

Een vergelijking met het carcinoma portionis uteri dringt zich m.i. op: een basale cellen-carcinoom geeft veelal geen verdere differentiatie van de cellen te zien, een carcinoom uitgaande van het stratum spinosum vertoont ook in de diepte van de spierlaag transformatie in de zin van verhoorning.

INLEIDING TOT HET ONDERZOEK

Een van de voorwaarden waaraan moet zijn voldaan om de theorie van SAMPSON te kunnen aanvaarden als een mogelijke verklaring voor het ontstaan van endometriosen, is dat weefselflarden welke bij de menstruatie worden afgestoten, nog tot groei in staat moeten zijn. SAMPSON formuleert het als volgt: „If bits of Müllerian mucosa carried by menstrual blood escaping into the peritoneal cavity are always dead, the implantation theory, as presented by me, also is dead and should be buried and forgotten. If some of these bits are even occasionally alive, the implantation theory also is alive".

Het oordeel over de levenskracht van deze weefselflarden is in de literatuur niet eensluidend.

DE JOSSELIN DE JONG en DE SNOO uitten hun ongeloof aan de groeikracht van deze weefselstukjes. HINGST onderzocht opgevangen menselijk menstrueel bloed van de 1ste en 2de dag van de vloeiing en kwam tot dezelfde overtuiging. HEIM streek op de 1ste dag van de mensis van de mucosa oppervlakkige weefselflarden af. In kweekproeven kwam er geen groei tot stand. Levendige groei trad alleen op wanneer het slijmvliesweefsel verkregen was door krachtig curetteren aan het eind van de menstruatie. Hierdoor waren namelijk basale delen van het slijmvlies medegenomen.

AZUMI, die eveneens menselijk weefsel heeft gekweekt, kwam tot de conclusie dat de groei bij het materiaal uit de menstruele periode meestal slecht was. Bij weefselelementen van de 1ste dag der ongesteldheid zag hij in het geheel geen groei. Toch kon hij op grond van zijn uitkomsten de theorie van SAMPSON niet verwerpen.

GEIST verrichtte op, via de cervix afgezogen, menstruele débris een supravitale kleuring. Hij concludeerde dat de cellen na uit de cervix gekomen te zijn, op zijn minst één uur in leven bleven. Ook hij is een aanhanger van de implantatietheorie.

Cron en Gey kweekten weefselflarden opgevangen op de 2de dag van de ongesteldheid. Het is niet duidelijk op welke wijze het materiaal in hun bezit kwam: „the epithelium (decidua menstrualis) was obtained by gently removing with a dull curette a small amount of menstrual flow during the second day of menstruation". Echter verkregen zij ook gunstige resultaten zonder gebruik te maken van het instrument.
Op de 2de dag van hun kweekexperiment ontstond er een migratie van weefselcellen: radiaire uitgroei van bindweefselcellen en membranen van epitheel kon men aan de periferie van de weefselfragmenten waarnemen. Om de 4 à 5 dagen werden de levenskrachtige culturen omgezet en de kweek kon tot ruim een maand in leven worden gehouden. Hun conclusie luidde: zonder enige twijfel is het weefsel bij menstruele uitscheiding gevonden, levenskrachtig.
Keettel en Stein verzamelden afgestoten slijmvliesdelen van de 2de dag van de ongesteldheid met behulp van een pessarium occlusivum. De weefselfragmenten werden in vitro gekweekt: na 3-5 dagen was een uitgroei van fibroblasten en epitheliale elementen duidelijk.
Aan de uitkomsten vermeld in de beide laatste publicaties hecht ik grote waarde.
De moeilijkheden welke men bij het kweken van endometrium ondervindt zijn groot en het niet gelukken van het kweken laat dan ook zonder meer geen oordeel toe over de levensvatbaarheid en groeikracht van het slijmvlies.. Een gunstig uitvallende proef daarentegen stelt onomstotelijk vast dat het weefsel levensvatbaar is. Ik kan het me ook niet anders voorstellen of de weefselflarden die bij de menstruatie los komen, hebben het vermogen tot groei: bij het bekijken van menstruerend slijmvlies kan men vaststellen dat het weefsel niet necrotisch is, want de cellen zijn goed kleurbaar. Het is dan ook aannemelijk dat deze weefselflarden na enting endometriosishaarden kunnen vormen.
De meeste gynaecologen zijn deze mening toegedaan en zien de mogelijkheid mede als een reden tijdens de menstruatie niet aan de vagina of vulva te opereren.

Wil men een bijdrage leveren tot de oplossing van het vraagstuk van de endometriosis, dan kan men vele richtingen uit. Onder meer kan men experimenteren met slijmvliesdelen die losgeraakt zijn tijdens de ongesteldheid. Ook implantatieproeven van endometrium bij dieren liggen binnen het bereik.
In deze studie werd het kweekexperiment met menselijk baarmoederslijmvlies en menselijke serosa gekozen.

De vraag was deze: wanneer die weefsels samengebracht worden, verdragen ze elkaar dan? en zo ja, is het ontstaan van een endometriosishaard ten gevolge van de enting van het endometrium op het andersoortige weefsel denkbaar?
De kenmerken van een endometriosishaard zijn het specifiek reageren van het endometrium op hormonale invloed en infiltratieve groei van de mucosa.
De vraagstelling luidde: wanneer levensvatbaar endometrium op serosa belandt, mag dan het ontstaan van een endometriosishaard mogelijk worden geacht? met andere woorden: handhaaft het weefsel zich in de nieuwe omgeving, zal het infiltrerend in het vreemde weefsel groeien en blijft het specifiek reageren?
Ook waneer men deze vragen direct reeds bevestigend zou willen beantwoorden, moet toch erkend worden dat het proces waarlangs zich de vorming van zulk een haard voltrekt, onbekend is. Ter verduidelijking wordt op het volgende gewezen:
Bij de kweekproeven met menselijk baarmoederslijmvlies is gebleken dat de weefselstukjes werden afgekapseld door het epitheel. Of een explantaat in vitro wordt omgeven door zijn epitheel, hangt samen met de consistentie van de voedingsbodem. Een grote vastheid van het medium kan de afkapseling vertragen of beletten; dezelfde eigenschap geeft daarentegen de bindweefselcellen gelegenheid uit te groeien.
Een liquifactie van de voedingsbodem rond de cultuur zal het verschil in consistentie tussen het medium en de weefselcultuur vergroten en hun grensvlak accentueren. Het uitgroeiend epitheel loopt gemakkelijk langs zulk een grensvlak.
Endometrium zal, wanneer het in het lumen van de tubae ligt of in de vrije peritoneaalholte komt, worden omgeven door sereus vocht. Vooropgesteld dat het weefsel in dit milieu blijft leven en epitheel bevat, mag men zonder twijfel aannemen dat het weefselstukje zal worden afgekapseld. Het is dus niet onmogelijk dat weefselstukjes reeds een volledige epitheelkapsel dragen wanneer zij hun definitieve plaats op de serosa innemen. Het spreekt vanzelf dat de vraag opkomt: hoe zal een eventuele infiltratieve groei dan plaatsvinden?

Alvorens nu de experimenten te bespreken, worden nog met enkele woorden de proeven van een aantal auteurs vermeld.
Jacobson heeft reeds in 1922 endometrium van het konijn in de buikholte gebracht. Voor een succesvolle implantatie acht hij het noodzakelijk dat het peritoneum ter plaatse geledeerd is. Hierdoor zou het

neergeslagen fibrine het weefsel in een voedingsveld fixeren. Volgens de auteur zou bij de mens deze primaire lesie veroorzaakt kunnen worden door een irriterend effect van menstrueel bloed. Hij nam ook proeven bij de Macacus rhesus. Na hysterectomie en curettage werd de mucosa in kleine stukjes verdeeld en in de buikholte gezaaid, en er werden tevens weefselstukjes onder het peritoneum gebracht. Acht maanden later zag hij dat sommige klieren het uterusweefsel invadeerden. Het is mij uit zijn publicatie niet duidelijk geworden, of hij deze invasie zag bij weefselstukjes welke vrij in de buikholte waren gestrooid, dan wel of dit fenomeen optrad na implantatie onder de serosa-oppervlakte. Hij verkreeg geen gegevens welke een oordeel mogelijk maakte over de vraag of het endometrium de eigenschap heeft omringende fibroblasten in typische stromacellen te veranderen. Het waargenomen stromaweefsel was waarschijnlijk oorspronkelijk bij het begin van de proef ingezet.
Hingst nam bij zijn proeven over implantatie van endometrium van konijnen waar, dat er resten van het weefsel in de buikholte overleefden. In plaats van nieuwvorming zag hij alleen regressieve veranderingen.
Harbitz nam stukjes endometrium welke in verschillende fasen verkeerden en verrichtte autotransplantatie in de vrije buikholte en in de pleuraholte bij konijnen. Bij dit laatste experiment beschrijft hij uitvoerig hoe stukjes slijmvlies extrapleuraal gaan groeien. Het zou een gevolg van infiltratieve groei zijn. De extrapleuralisatie trad op bij voordien onbeschadigde pleura. De implantatie op het peritoneale oppervlak voltrok zich eveneens op een gave serosa.
Ook Te Linde en Scott namen proeven met dieren (Macacus rhesus). Door middel van een operatieve ingreep werd de menstruele vloed in de buikholte geleid. Geruime tijd na de laparotomie — en wel 75-963 dagen later — werden endometriosishaarden op verschillende organen gevonden. Novak accepteert zonder meer niet dat met deze experimenten het ontstaan van endometriosis door implantatie van menstruerende slijmvliesdelen bewezen is: de herhaalde chemische prikkeling van de serosa zou sluimerende potenties van het peritoneum kunnen wekken. Hoe dit ook zijn mag en de ontstaanswijze van deze haarden in het midden gelaten, histo-cytologische gegevens over de onmiddellijke gevolgen van het contact van endometrium met serosa werden niet bekend gemaakt.

Tot slot zij nog vermeld dat Heim menselijk peritoneum van het kleine bekken kweekte. Hij nam uitgroei van fibroblasten waar. In twee gevallen, waarbij sprake was van peritoneum van een tuba waarin een

bevrucht ei was genesteld, werden grote polygonale cellen gezien welke op deciduacellen geleken.

De vragen welke op een antwoord wachten zijn:
zal baarmoederslijmvlies op serosa gebracht, zich handhaven?
is er een specifieke hormonale reactie van het endometrium?
treedt er infiltratieve groei op?
Er werd verwacht, dat de volgende proefopstelling tot een antwoord op deze vragen kon leiden:
in de kweekbakjes werden stukjes endometriumweefsel op serosadelen gelegd; daarnaast werden de weefseldelen gescheiden gekweekt. Bij de experimenten werd alleen de basale laag van slijmvliezen welke in proliferatie- of in beginnende secretiefase verkeerden, verwerkt. Op dit punt was mogelijk een gunstiger voorwaarde geschapen dan men in vivo in de regel zou kunnen verwachten. Het principiële van de vraagstelling wordt m.i. hierdoor niet aangetast.
De serosa stamde uit de genitaalsfeer en kon dus als het geschiktste worden beschouwd. Er werd getracht het peritoneale oppervlak onbeschadigd te houden. De media bevatten zwangereplasma en placentaextract. Deze voedingsbodems hadden bewezen een deciduale reactie van de stromacellen te kunnen oproepen.
In deze studie werd alleen geëxperimenteerd met menselijk endometrium en menselijk autoloog peritoneum.

KWEEKPROEVEN

Patiënte K.-K., G.K. 1952, 40 jaar, L.M. 25/1-30/1.
4/2: extirpatie van uterus en adnexa.
Tijdens de laparotomie werd het lig. latum geopend. Na het bindweefsel zoveel mogelijk van de serosa te hebben afgeschoven, werd een reep peritoneum uit het voorste blad verwijderd en in een steriele, gekoelde oplossing volgens Gey gebracht. Dit weefsel werd op een glazen plaat in stukjes van 2-3 à 4 mm gesneden. Er werd zo veel mogelijk vermeden de serosazijde te beschadigen.
Van het baarmoederslijmvlies werd de basale laag (met het begin van de zona spongiosa) verwerkt. De afmetingen van de slijmvliesfragmenten waren ongeveer ½-1-1½ mm.
De serosastukjes werden met behulp van een mesje in de kweekbakjes gebracht en wel zo, dat de epitheelloze zijde van het explantaat op het medium kwam te rusten. Vervolgens werden op deze culturen de slijmvliesdelen gelegd. Ieder bakje bevatte 3 stukjes serosa.
Teneinde een vergelijking mogelijk te maken werden ook nog serosastukjes en slijmvliesdelen apart in bakjes gekweekt. Het omzetten van de culturen vond meestal om de 4 dagen plaats.

Controle slijmvlies:	proliferatiestadium.	
Controle serosa:	celarm, collageenrijk weefsel; enkele doorsneden van bloedvaatjes zijn te zien; hier en daar groepjes bindweefselcellen; het serosa-epitheel is zeer dun, het is niet overal intact.	
Medium:	homoloog zwangereplasma	2 gtt.
	haneplasma	2 gtt.
	placenta-extract	3 gtt.
	hersenextract	3 gtt.

Serosa + basale slijmvlieslaag.

na 4 dagen kweken

Het slijmvliesgedeelte ligt tegen het serosadeel; de grens tussen beide is scherp en wordt niet door een epitheellaag gevormd (fig. 91, prep. 3315). Wel zijn er ongeveer in het midden van deze zone, klierbuisjes te zien; de epitheelcellen hiervan hebben soms een blazig, gezwollen karakter: er is een begin van ontaarding. Daarnaast rust het stroma van de mucosa

direct op het collageenrijke, celarme serosadeel en het heeft, evenals elders, een gezond aspect. Het is celrijk; de cellen tonen vaak een deciduale reactie.
Het collageen van het serosadeel is fibrillair; de bindweefselcellen liggen, soms in groepjes, er tussen verspreid en hebben hier en daar ook een wat bleek-blazig uiterlijk: het cytoplasma lijkt dan optisch leeg.
Beide stukjes worden als één geheel grotendeels omgroeid door een kubisch tot plat epitheel, dat van het baarmoederslijmvlies afkomstig is. In figuur 92 is een andere coupe van hetzelfde explantaten-conglomeraat getroffen. Hierin is te zien hoe een klierbuis door het gehele slijmvliesdeel loopt. Onder het oppervlakte-epitheel is het cytogene stroma plaatselijk ijler van structuur; daar zijn duidelijk collagene fibrillen waarneembaar.

De beide soorten explantaten worden blijkbaar onder één kapsel gebracht. In den vervolge wordt deze twee-eenheid eenvoudig met „het explantaat" aangeduid.

Dit explantaat heeft zich meer afgerond, dat wil zeggen: het geheel van slijmvlies en serosadeel lijkt in zijn contouren meer op een bol (fig. 93, prep. 3315). Het omringende epitheel is meestal plat. De scherpe scheiding tussen slijmvlies en serosa is gehandhaafd. In het midden is necrose van een klierbuis met wat detritus; het daaromliggende stroma heeft donkerder gekleurde kernen (fig. 94, sterkere vergroting). Het overige stroma vertoont een deciduale reactie. In het serosadeel bevinden zich onder meer vetcellen. Enkele doorsneden van bloedvaatjes zijn er te zien.

na 8 dagen kweken

Ook nu zijn de explantaten fraai; de deciduale reactie van de stromacellen is aanwezig. Preparaat 3343 (figuur 95) geeft de indruk dat het slijmvliesstroma, waarin nog een klierbuisje met donker gekleurde kernen te zien is, onder het niveau van het serosadeel is gekomen. De grens tussen beide delen is scherp, hoewel wat vager dan in vorige preparaten.

na 12 dagen kweken

De epitheelkapsel van dit explantaat (prep. 3362) wordt gegeven door een kubisch tot plat slijmvliesepitheel. De deciduale reactie van de stromacellen is weer duidelijk. De scheiding tussen beide delen is scherp. Het klierbuisje dat in het grensvlak is gelegen, gaat necrotisch te gronde en ligt ten dele onder het niveau van het serosastuk (figuur 96). De stromacellen boven het klierbuisje zijn kleincellig, hun kernen worden pyknotisch. Het serosadeel bevat nog vrij veel bindweefselcellen; hier en daar zijn tekenen van necrobiose te onderkennen.

na 19 dagen kweken

Ook deze explantaten zijn meer afgerond (fig. 97, prep. 3383). Het mucosadeel ligt niet meer als een kap op het serosastuk en het is evenmin aan de buitenkant van de serosa blijven liggen, maar ligt nu als ware het in het serosaweefsel verscholen. De scheiding tussen beide weefsels is scherp, de deciduale reactie in het slijmvliesstroma is nog evident. In het centrum van het slijmvlies treedt necrobiose op. Figuur

98 geeft een beeld van een ander explantaat. Het stromaweefsel rechtsonder op de foto heeft een rafeliger begrenzing ten opzichte van het collageenrijke serosadeel.

a 28 dagen kweken

De epithelialisatie van het explantaat is nog goed (fig. 99, prep. 3435). De deciduale reactie van de stromacellen is fraai; enkele cellen ontaarden. Op de grens van beide weefselsoorten is er verval. Onder de epitheelkapsel is een optisch lege ruimte, zonder detritus, waarin enkele kleincellige stromacellen zijn te zien.
De serosastukjes zijn vaak armer aan cellen en aan collageen geworden.

Bij deze proeven was er een grote overeenstemming tussen de verschillende explantaten. De kweek van de mucosadelen apart gaf geen fraaie resultaten. Een vergelijking hiermede is niet mogelijk.
Het histo-cytologisch aspect van de serosadelen zònder en mèt mucosa gekweekt, was gelijk. Toch bestond er een onderscheid tussen beide groepen; het was hierin gelegen, dat de explantaten zònder mucosadelen, na iedere omzetting radiaire uitgroei van bindweefselcellen te zien gaven; waar slijmvlies op serosa lag, bleef deze uitgroei achterwege.

Patiënte R.-W., Diac. Ziekenhuis Leiden 1952, 50 jaar, L.M. tot 3/1. 5/1: uterusextirpatie.
Bij deze patiënte werd tijdens de operatie een reep serosa met een dun laagje spier van de achtervlakte van het corpus uteri verwijderd. In de kweekkamer werden hiervan weer fragmenten van 2-3 mm gesneden. Van het baarmoederslijmvlies werd de basale laag ingezet. In de kweekbakjes werden de serosadelen met de spierzijde op het medium geplaatst, de slijmvliesfragmenten werden hierop gelegd.
Behalve in combinatie werden beide weefsels ook apart gekweekt.

Controle slijmvlies:	dun slijmvlies, proliferatiestadium.	
Controle serosa-spierlaag:	serosa-epitheel is niet overal te zien, naast bindweefselcellen zijn spierbundeltjes aanwezig; de laatste lopen in verschillende richting.	
Medium:	homoloog zwangereplasma	2 gtt.
	haneplasma	2 gtt.
	placenta-extract	3 gtt.
	hersenextract	1 gtt.

Serosa + basale slijmvlieslaag.

ra 4 dagen kweken

Het mucosadeel ligt op de serosa; de begrenzing tussen beide delen is scherp (fig. 100, prep. 3161). In het midden van het grensvlak: een uitgebreide necrobiose van klierepitheel en stromacellen. Daarboven zijn de klier- en stromacellen gaaf; de laatste vertonen geen duidelijke deciduale reactie.
In het serosadeel zijn de spiercellen in bundels gerangschikt; de cellen hebben hier en daar een donker gekleurde kern, welke soms geschrom-

peld lijkt. Ook dit serosadeel was langs zijn vrije oppervlak, althans voor een deel, met slijmvliesepitheel bedekt.

Op het grensvlak van beide weefsels is geen epitheel, wel is er in het midden een holte aanwezig, welke vermoedelijk ontstaan is na het te gronde gaan van een klierbuis (fig. 101, prep. 3178). Geen duidelijke deciduale reactie van de stromacellen; in de oppervlakkige laag is hier en daar een iets ijlere structuur te ontdekken. Plat slijmvliesepitheel omvat het geheel. *na 8 dagen kweken*

De explantaten reageerden ook hier gelijk. De culturen van alléén gekweekte basale slijmvliesdelen zijn bij deze proef ook niet voor vergelijking te gebruiken.
De apart gekweekte serosa-spiergedeelten bieden hetzelfde cytologische beeld als die welke samen met slijmvlies overleefden. Het verschil in uitgroei tussen beide groepen is wel aanwezig, maar niet zo frappant als in de vorige serie.

Patiënte v. B.-H., G.K. 1952, 44 jaar.
25/2: extirpatie van uterus en adnexa.
Bij de operatie werd een deel van het voorste blad van het lig.latum verwijderd. Bindweefsel en vetweefsel werden weer zoveel mogelijk afgeprepareerd. De basale slijmvlieslaag (en zo mogelijk een deel van de zona spongiosa) werd voor de kweekproeven gesneden. Culturen werden aangelegd van de weefsels afzonderlijk en van een combinatie van beide.

Controle slijmvlies:	proliferatiestadium met beginnende secretie, geen duidelijke deciduale reactie van de stromacellen.	
Controle serosa:	geen duidelijk serosa-epitheel te zien, collageenrijke, celarme weefselstukjes.	
Medium:	homoloog zwangereplasma	2 gtt.
	placenta-extract	3 gtt.
	hersenextract	1 gtt.

Serosa + basale slijmvlieslaag.
In het mucosadeel is weinig verval; de cellen zijn soms sterk deciduaal gezwollen; het epitheel van het slijmvlies heeft het geheel weer afgekapseld (prep. 3452). Op de grens van beide delen is ontaarding. *na 12 dagen kweken*
Het serosastuk bevat veel vezelig collageen en betrekkelijk weinig bindweefselcellen.

Het explantaat is weer afgekapseld door laag mucosa-epitheel (fig. 102, prep. 3513). In het slijmvliesdeel is zowel verval van stromacellen, als detritus zichtbaar. Aan de rand onder het epitheel zijn nog goed uitziende stromacellen. Zij hebben geen deciduale reactie. Het serosadeel is celarm en minder rijk aan collageen. *na 19 dagen kweken*

Het gedrag van de verschillende explantaten ontliep elkaar niet veel.

Ik meen te hebben opgemerkt dat, wanneer uitsluitend mucosadelen werden gekweekt, de stromacellen hierin minder sterk deciduaal reageerden dan wanneer de slijmvliesexplantaten mèt serosa waren samengebracht. Ook kreeg men de indruk dat het stroma in de slijmvliesexplantaten van de laatste groep minder snel in verval raakte. De gegevens zijn echter te summier om in dit opzicht het maken van definitieve conclusies toe te laten.

Het microscopisch beeld van de serosadelen, in welke situatie ook gekweekt, was gelijk.

In deze serie was de uitgroei van bindweefselcellen uit de afzonderlijk gekweekte serosa-explantaten weer zeer duidelijk.

SAMENVATTING EN INTERPRETATIE

Delen van baarmoederslijmvlies en serosa, in vitro onder de beschreven omstandigheden gedurende maximaal 28 dagen gekweekt, krijgen contact met elkaar. Op de grens tussen de weefseldelen treden verschijnselen van necrobiose op en tenslotte ontstaat er necrose. Deze is vooral duidelijk in het slijmvliesdeel. De regressieve veranderingen blijven aanvankelijk beperkt tot het midden van het grensvlak. Men kan dit verklaren door aan te nemen dat de diffusie van voedingsstoffen en afbraakproducten hier minder gunstig is. Indien dit in werkelijkheid ook het geval is, pleit deze omstandigheid voor een innig contact tussen beide structuren.

De vraag komt op of de necrose niet veroorzaakt wordt door een negatieve invloed van de delen op elkaar. Voor het bestaan van zulk een invloed zijn geen gronden te vinden; er zijn zelfs verschijnselen welke eerder het tegendeel suggereren. Het feit dat de cellen die in het grensvlak aan de zijkanten zijn gelegen, een fraai aspect vertonen, is ook een argument tegen de negatieve invloed.

Waarom geeft een serosastuk, samengebracht met baarmoederslijmvlies dan geen uitgroei van bindweefselcellen? Het ontbreken van dit fenomeen is toe te schrijven aan de omstandigheid dat het slijmvliesepitheel ook het serosadeel bedekt.

Wanneer de weefsels in combinatie overleven, verdragen ze elkaar. De tolerantie gaat zover dat het stroma van de uterusmucosa in staat is op zijn eigen specifieke wijze te reageren. De veelal zichtbare deciduale reactie is hier het voorbeeld van.

De grens tussen beide weefseldelen wordt niet door een epitheellaag gevormd. Indien beide delen los op elkaar blijven liggen zou, op grond van opgedane ervaringen, afkapseling van het slijmvliesdeel door zijn epitheel te verwachten zijn geweest; het serosadeel, op zich zelf staand, zou met uitgroei van bindweefsel hebben geantwoord. Wel is op het

grensvlak plaatselijk slijmvliesepitheel aanwezig; dit is echter afkomstig van oorspronkelijk aanwezige klierbuisjes.
De omstandigheid dat na 4 dagen kweken beide delen als één geheel door slijmvliesepitheel omgroeid zijn, versterkt de overtuiging dat er een innig contact tussen beide weefselsoorten moet bestaan. Het afgekapselde explantaat blijft echter een twee-eenheid (wil men een vergelijking maken met woningbouw: het is een dubbele villa met twee gezinnen onder één dak). De delen zijn aan elkaar gegroeid, er is protoplasmatisch cellulair contact, maar van infiltratie is geen sprake. Nergens werd waargenomen dat cellen van de ene structuur in de andere overgingen. De grens is, hoewel soms vager dan doorgaans, scherp.
Enige malen is de aandacht erop gevestigd dat het stromaweefsel en ook de klierbuisjes, onder het niveau van het serosadeel komen te liggen; ja, dat nu en dan het slijmvliesdeel in het serosadeel verscholen ligt en erdoor omhuld wordt. Tegelijkertijd werd de opmerkzaamheid gevraagd voor het feit dat het afgekapselde conglomeraat zich meer had afgerond. Beide verschijnselen zijn met elkaar vervlochten. De overtuiging is gegroeid dat dit „inzakken" in het serosadeel wordt veroorzaakt door een omkrulling van dit laatste. Niets wijst op een actief binnendringen van het slijmvlies in het daaronder liggende weefsel.

In de serosastukjes was gedurende lange tijd slechts weinig verandering te bespeuren. Na een kweekduur van 3-4 weken was het aantal bindweefselcellen en de hoeveelheid collageen verminderd.
Wanneer alléén serosa werd gekweekt, was er bindweefsel-uitgroei uit de randen van de culturen waarneembaar. Het histo-cytologische aspect van dit weefsel was gelijk met die explantaten welke in combinatie met slijmvlies leefden. Mucosadelen samen met serosa gekweekt, gaven principieel dezelfde kweekresultaten als bij een gesepareerde kweek. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat het baarmoederslijmvlies ongunstig door het serosaweefsel werd beïnvloed.
Conclusie:
baarmoederslijmvlies op serosa gebracht kan zich handhaven; het slijmvlies reageert op specifieke wijze; infiltratieve groei werd niet waargenomen.

NABESCHOUWING

Uit de kweekproeven blijkt dat baarmoederslijmvlies en serosa elkaar goed verdragen. Het is dan ook zeker denkbaar dat na enting van endometrium op serosa, onder het peritoneale oppervlak een endome-

triosishaard kan ontstaan. Hiertoe is nodig een infiltratieve groei. Deze infiltratie werd in de kweekproeven niet gezien. Het lijkt nuttig hierbij even stil te staan.
Men kan zich afvragen in hoeverre dit fenomeen in vivo begunstigd wordt, of afhankelijk is van het ingroeien van bloedvaatjes. Dit is een vraagstuk op zichzelf, dat hier niet zal worden besproken.
Door de uitkomsten van de experimenten is men geneigd weer eens aan het wezen van de infiltratie aandacht te schenken. Berust dit verschijnsel bij de endometriosis op een actieve, invaderende groei van het slijmvlies of is dit binnendringen misschien voor een deel afhankelijk van omstandigheden welke met de voorgestelde activiteit niets hebben uit te staan? Ik wijs in dit verband op het schijnbare binnendringen van endometrium in serosaweefsel door omkrulling van het laatste. Kunnen spiercontracties in vivo bijvoorbeeld een rol spelen? Men heeft wel gemeend aan het slijmvlies een oplossend vermogen te moeten toekennen. In zulk een vermogen schuilt voor mijn gevoel reeds een element dat een passief karakter aan het voortschrijden van het slijmvlies kan verlenen.
Bij vroegere kweekproeven (deel I: „Algemene beschouwingen. enz.") is een mooie regeneratie in het slijmvlies waargenomen. In een enkel preparaat waren bij de laatste proeven in een optisch lege ruimte, enkele stromacellen met een kleincellig karakter te zien. Men kan deze situatie als behorend bij een beginnende regeneratie interpreteren, zekerheid dienaangaande is niet aanwezig. Het is denkbaar dat regeneratie hier duidelijk aan de dag was getreden wanneer het kweken langere tijd was voortgezet.
Zou een regenererend stroma wel in het onderliggende weefsel actief zijn ingegroeid? Voor het moment kan men in dit opzicht slechts speculaties uiten. Gezien de uitkomsten van de studie zijn proeven welke hierover opheldering kunnen brengen, binnen het bereik gekomen.

Hoe zouden de uitkomsten van de proeven zijn geweest wanneer reeds afgekapselde slijmvliesfragmenten op de serosa werden gedeponeerd? Zouden er verschillen zijn geconstateerd indien het serosa-epitheel bij het inzetten van de proef overal intact was geweest?
Vermoedelijk zou ook dan in het verklevingsvlak ontaarding zijn opgetreden en zou het epitheel van het endometrium secundair het geheel hebben afgekapseld. Maar ook dit zijn gissingen, proeven hierover staan niet ter beschikking.

OPMERKINGEN WELKE DE BIOLOGIE VAN HET BAARMOEDERSLIJMVLIES BETREFFEN

De kennis aangaande de biologie van het endometrium is nog zo fragmentarisch, dat de tijd niet rijp geacht wordt hierover een uitgebreid hoofdstuk te schrijven.
In de volgende regels is dan ook geen poging hiertoe ondernomen: een opsomming van bekende feiten wordt niet gegeven. Hier worden slechts enkele suggesties, welke door en tijdens het onderzoek opkwamen, naar voren gebracht.

Afgezien van de auteurs die het ontstaan van klieren na een zwangerschap uit andersoortige cellen aannemen, is men het erover eens, dat klierepitheel slechts zijn oorsprong heeft uit resten van achtergebleven klierbuisjes. Het oppervlakte-epitheel wordt niet in staat geacht klierbuisjes te formeren. WERTH vermeldt bij de bespreking van zijn onderzoek over de regeneratie na curettage (niet post partum), dat hij nooit tubuli uit oppervlakte-epitheel heeft zien ontspringen. De meeste onderzoekers die over het herstel post partum hebben geschreven staan op hetzelfde standpunt (LEOPOLD, KUNDRAT en ENGELMANN, TEACHER, WILLIAMS, RUTHERFORD en MEZER). In deze studies wordt echter hierover nergens uitvoerig gesproken: blijkbaar vindt men dit vanzelfsprekend.
Wanneer men in sommige microscopische preparaten de multiple kleine instulpingen van het oppervlakte-epitheel ziet, gevoelt men neiging deze opvatting in twijfel te trekken (fig. 103, serie coupes controle preparaat K.v.R.). Een onderzoek of na de partus en de menstruatie het oppervlakte-epitheel (resp. oppervlakkig gelegen epitheel) tubuli formeert, lijkt niet overbodig.
Een duidelijke voorstelling van de wijze waarop klierbuisjes uitgroeien, heb ik me uit de gynaecologische literatuur niet kunnen vormen. Mijn gedachten hierover zou ik als volgt willen uiten:

Bij het microscopisch onderzoek van een mucosa komt men nu en dan trechtervormige instulpingen van de oppervlakte tegen. In zulk een trechter kunnen meerdere tubuli uitmonden. Ik kan me voorstellen dat de wand van zulk een trechter uit klierepitheel bestaat: na afstoting van een deel van het endometrium zullen fragmenten van tubuli aan de rand van het slijmvlies bloot komen te liggen. Is het gewaagd te veronderstellen, dat uit zulk een wand epitheelstrengen in de diepte groeien en langs deze weg tubuli worden gevormd?

Figuur 104 (controle T.) laat een slijmvlies zien, waarvan de oppervlakkige laag zeven dagen eerder met behulp van een curette werd verwijderd. De mucosa is dun, de epithelialisatie van de oppervlakte is blijkbaar nog niet lang geleden voltooid: hier en daar is preëxistent klierepitheel, aan de oppervlakte gelegen, te onderscheiden van plat epitheel dat vanuit de tubuli groeiend, het stroma bedekt.

Figuur 105 (controle v. 't Z.) geeft nu een afbeelding van een slijmvlies dat in de secretiefase is. Eén klierbuis echter, die op de bodem van een trechtervormige instulping van het oppervlak is gelegen, mist het secretiefenomeen. Het protoplasma van de epitheelcellen van dit buisje is donkerder gekleurd, vacuolen ontbreken. Ook op andere doorsneden, welke het verloop van de tubulus door de zona spongiosa laten zien, is het beeld gelijk. Er zijn geen tekenen die erop wijzen dat het secreet reeds uitgestoten was. Blijkbaar is het klierbuisje refractair voor progesteron.

Traut en Kuder beschreven het naast elkaar voorkomen, in dezelfde zona spongiosa dus, van tubuli in proliferatie- en secretiestadium. Zij spraken van een „irregular maturation (ripening)". Refractair zijn kan gegeven zijn door een onvoldoende ontwikkeling, door een onrijpheid van de cellen. De graad van rijpheid is echter gewoonlijk aan de factor tijd gebonden.

Het is m.i. denkbaar dat in het beschreven geval het klierbuisje dat de secretie mist, op een later tijdstip uit het epitheel van de trechterwand ontsproot.

Niet alleen het oorspronkelijk klierepitheel, aan de oppervlakte gekomen na afstoting van slijmvlies, zou het vermogen tot tubulusformatie kunnen bevatten, ook aan het overige oppervlakte-epitheel kan deze functie toegedacht worden.

In het hoofdstuk „Algemene beschouwingen enz." werd attentie gevraagd voor de massale afstoting van epitheelcellen in de lumina van de klierbuisjes. Dit gebeuren staat niet in oorzakelijk verband met het

kweken in vitro: in controlepreparaten waren vele epitheelresten in de tubuli te zien. Verschillende onderzoekers hadden de aanwezigheid van deze losliggende cellen reeds opgemerkt. Deze desquamatie krijgt tijdens het leven haar beslag, het is geen uiting van postmortale veranderingen: de overgebleven cellen blijven aaneengesloten het tubulusverband handhaven. Vermoedelijk is hier sprake van een gebeuren dat inherent is met de regeneratie van de tubuli. De inhoud van de buisjes necrotiseert; er wordt een intensief kleurbare detritus gevormd, aan de rand waarvan blazige ophelderingen voorkomen. Deze ophelderingen werden geinterpreteerd als fermentblazen. In figuur 106 (prep. contr. v. D.) is een slijmvlies te zien, waarin proliferatie en beginnende secretie. De desbetreffende patiënte had gedurende enkele dagen voor de operatie oestron en progesteron gekregen. In het buitenste klierbuisje, dat door het snijden van het weefsel beschadigd is, zijn in de vrije rand van de kliercellen fraaie pluimen te zien. Ze steken convex in het lumen uit. Deze blazen hebben met de gewone secretie niets uit te staan. Ze bevatten waarschijnlijk proteolytische fermenten welke het opruimen van afgestoten en te gronde gegane epitheelcellen tot taak hebben.

Behalve voor deze afstoting van epitheelcellen werd de aandacht gevraagd voor degeneratieve veranderingen, welke zich rond de epitheelcellen kenbaar maakten, te weten de korrels van chromatine-substantie, die in verschillende grootte, in de omgeving van de basaalmembraan te zien zijn.
Naarmate de necrose in het explantaat duidelijker was, kwamen ze veelvuldiger voor. Ook in controlepreparaten zijn deze korrels waarneembaar. Het lijken resten van ontaarde cellen. Deze resten dienen niet verward te worden met beelden, die een gevolg zijn van een normale karyokinetische celdeling.
Figuur 107 toont een beeld van een slijmvliesstukje, dat op de 35ste dag post S.C. met behulp van een microcurette verwijderd werd. In de mucosa is een actieve proliferatie. Vlak boven de basaalmembraan in het rechter klierbuisje zijn intensief gekleurde kleine „kernen" te zien. Deze zijn vermoedelijk afkomstig van een zojuist plaats gevonden deling.

Onder de merkwaardige beelden welke een mucosa kan opleveren, moeten zeker die worden genoemd, welke onder de naam *hyperplasia endometrii* te boek staan.
Een hyperplastisch slijmvlies wordt vaak ontdekt omdat een bloeding tot curettage aanleiding gaf. Er is dan sprake geweest van een zoge-

naamde anovulatoire bloeding (Heape, Van Herwerden). De oorzaak van de hyperplasie is gelegen in een persisteren van één follikel (R. Schröder) of in elkaar overlappende, onvolledige follikelrijpingsfasen (R. Meijer). Het interval tussen de bloedingen behoeft niet extra lang te zijn en het bloedverlies kan qua duur en hoeveelheid normaal zijn (o.a. Corner, Tietze, Novak). Het slijmvlies dankt zijn sterke ontwikkeling aan een voortgezette oestroninvloed; de oestronspiegel behoeft niet hoog te zijn (Szarka). De bloeding treedt veelal na een daling in de oestronspiegel op. Deze daling is echter niet noodzakelijk (Fluhmann). Door de langdurige proliferatie ontstaat een vermeerdering van celelementen: het stroma is over het algemeen celrijk; celarme plaatsen zijn soms oedemateus. Kerndelingen zijn vaak waar te nemen. Een scheiding tussen een basale en functionele laag komt niet tot stand. De klieren liggen soms slordig door elkaar. Wanneer het aantal doorsneden van klierbuisjes opvalt, spreekt men van een hyperplasia glandularis. Vaak zijn de klieren kysteus verwijd.

Is hier nu werkelijk een vermeerdering van het aantal klieren zoals o.a. Fluhmann en Falconer aangeven, of is alleen het aantal doorsneden van klierbuisjes per oppervlakte-eenheid toegenomen? Bij mijn weten is er geen studie welke hierover uitsluitsel geeft. Een onderzoek hiernaar zal vele moeilijkheden opleveren: wanneer men figuur 108 (contr. v. d. P.) ziet, is het duidelijk dat een klierbuisje zeer grillig gevormd kan zijn. Bij de bestudering van het ziektebeeld heeft men acht geslagen op de verhouding van de verschillende elementen onderling, op het al of niet kysteus zijn van de tubuli, op de hoedanigheid van het klierepitheel. Men heeft gelet op de gevoeligheid van de cellen voor progesteron. In de hoop meer inzicht te verkrijgen, heeft men verschillende groeperingen gemaakt (Novak en Richardson, Falconer). Veel blijft echter nog duister.

Een goede driedimensionale voorstelling van kysteuze tubuli ben ik in de literatuur niet tegengekomen. Wermbter bericht dat in enige coupes kysteus uitgezette klieren in nauwe gedeelten overgingen, de overgang was zeer plotseling: „in einer Reihenuntersuchung habe ich den Verlauf cystischer Drüsenraüme verfolgt und gesehen, dasz sie zum grószten Teile alle abgeschnürt und verschlossen sind und mit anderen Drüsen nicht in Verbindung stehen".

De kysteuze klieren worden zowel in de oppervlakkige als in de basale delen van de mucosa aangetroffen (Speert, Osathanondh).

Vele onderzoekers veronderstellen dat bij het ontstaan der kysteuze uitzetting een verhoogde druk in de klieren een rol speelt (o.a. Schröder).

Novak en Martzloff menen dat tegen de opvatting, als zouden de verwijde klieren retentiekysten zijn, pleit dat het epitheel niet altijd een plat karakter heeft. Bovendien zou een afsluiting alleen verklaarbaar zijn door een ontsteking. Deze wordt slechts zelden gezien. Genoemde onderzoekers suggereren een oorzakelijk verband met het omringende stroma. De omstandigheid dat de veschillende lagen van het endometrium niet tot ontwikkeling zijn gekomen, zou van essentiële betekenis zijn. Osathanondh en Wermbter nemen ook retentie aan: zij moeten echter toegeven dat met de gewone kleurmethoden nauwelijks of niet een inhoud van de tubuli is aan te tonen. Deze onderzoekers maakten een studie over het voorkomen en verloop van de collagene fibrillen in hyperplastische slijmvliezen. Behalve een toename van fibrillen in deze mucosae vond de eerste auteur dat de collagene fibrillen rondom verwijde klieren losser gerangschikt waren. Soms kon van een fibrillenarmoede worden gesproken. Wermbter zag een dicht netwerk, zowel om verwijde, als om nauwe klierbuizen; een bijzondere rangschikking viel niet te bespeuren. Evenals andere schrijvers wees hij er op dat voor het ontstaan van verwijde klieren een proliferatie van epitheelcellen nodig is.

Duidelijk kysteuze klierbuizen kwamen in het materiaal van de kweekproeven weinig voor. Hierover zijn dan ook geen observaties gedaan.

In de kweekproeven is aandacht geschonken aan de vorm en de wijdte van de gewone klierbuisjes. Het viel op dat, wanneer de stroma-elementen verdwenen waren, de wanden van de tubuli nog niet direct samen vielen (figuur 22, prep. 1786, zie hoofdstuk „Algemene beschouwingen"). Het lumen bleef dus lang open, een collagene basaalmembraan bleef rond de epitheelbuis zichtbaar.

In de proeven waarbij regeneratie van stromaweefsel werd gezien, was geen invloed van dit weefsel op de vorm van de tubuli merkbaar.

De fysische momenten in en buiten de cultuur en rond om het klierepitheel zijn niet bekend. Het is daarom niet juist een stellig oordeel te geven. Op zijn hoogst kan worden gezegd dat het cytogene stroma geen belangrijke rol lijkt te spelen bij de handhaving van de vorm en de wijdte van de klierbuizen.

Er werden proeven ingezet waarbij oestron aan de media was toegevoegd. De bedoeling was na te gaan of en zo ja, in hoeverre oestron invloed uitoefende op het gedrag van het baarmoederslijmvlies in vitro.

Een enkele proef uit deze serie is vermeldenswaard, omdat hierbij, dank zij de medewerking van de staf van de N.V. Organon, beschikt kon worden over een steriele placebo-oplossing, van zelfde zuurgraad

als het waterige oplosmiddel van het menformon. De overige bestanddelen van de media waren: homoloog plasma, oplossing volgens Gey, hersenextract, resp. homoloog zwangereplasma, placenta-extract en hersenextract. Ieder bakje bevatte een bepaald kwantum oplosmiddel waarin 100 E oestron of gelijke hoeveelheid placebo-oplossing. Een duidelijke invloed van het oestron werd niet waargenomen; er werd met name geen proliferatie gezien. Evenmin was er sprake van een effect op de vorm of de wijdte van de klierbuisjes.

Een slijmvlies in een gevorderde secretiefase heeft een karakteristiek aspect. In de zona compacta zijn de stromacellen licht deciduaal gezwollen; de kliercellen in de zona spongiosa secerneren; de kernen van de klierepitheelcellen liggen mooi basaal gerangschikt. De functionele laag is rijk gevasculariseerd; de gekronkelde arteriën (type I : Daron) en de sterk gevulde venulae beheersen het beeld.
Premenstrueel ontstaat een congestie en leukocyten infiltreren het weefsel; er treedt een involutie op: de mucosa wordt dunner door uitstoten van secreet in de klierbuizen en door verlies van oedeemvloeistof. Het menstruele proces wordt gecompleteerd door rhexis van vaatwanden en afstoten van een deel van het slijmvlies (Bartelmez).
Het gebeuren wordt bepaald door vaatreacties, welke gewoonlijk onder invloed van hormonale prikkels tot stand komen (daling van oestron- en progesteronspiegel). Afwisselend is het slijmvlies hyperemisch („blush and blanch phenomenon", Markee). Deze onderzoeker nam als constant verschijnsel waar dat 4-24 uur vóór de bloeding de „coiled arteries" zich contraheerden.
Holmer ziet in de theorie van Ricker betreffende de autonome segmentale vaatenervatie, de verklaring voor het ontstaan van het stadium van prae-stasis. Wanneer namelijk de prikkel zo groot is geworden dat de vasoconstrictoren van het terminale vaatgebied (de „coiled artery") verlamd worden, zal een zeer langzame bloedstroom het gevolg hiervan zijn. In deze fase, die in een stasis kan overgaan, verschijnt de leucodiapedesis.
Het menstruele proces begint plaatselijk en loopt over het slijmvlies als ware het een kettingreactie.
Elders heb ik er op gewezen dat de echte menstruele (ovulatoire) bloeding gekenmerkt is door een zeer fijne fragmentatie van het weefsel (dissociatie); het weefsel is hierbij diffuus met leukocyten en in mindere mate met erythrocyten, doorspekt. Deze dissociatie en leucodiapedesis vertegenwoordigen het menstruele bloedingstype; de fragmentatie bij een

anovulatoire bloeding pleegt grover te zijn; ook ontbreekt daarbij de diffuse verspreiding van de leukocyten.
Het menstruele bloedingstype werd eveneens gezien in slijmvliezen waarin geen progesteroneffect op de cellen zichtbaar was. De betreffende patiënten waren met pregnyl of progesteron behandeld. De conclusie luidde: het menstruele bloedingstype is afhankelijk van een invloed van progesteron; deze invloed kan zo gering of zo kortdurend zijn dat het anovulatoire karakter van de mucosa (ontbreken van secretie en deciduale zwelling) blijft gehandhaafd.
De dissociatie wordt in combinatie met de leucodiapedesis waargenomen. Is het uiteenvallen van het weefsel alleen veroorzaakt door de invasie met leukocyten?
In de kweekproeven dissocieerde het stromaweefsel terwijl van een infiltratie met leukocyten geen sprake was.
Op grond van deze bevindingen mag gezegd worden dat een dissociatie van het baarmoederslijmvlies niet afhankelijk behoeft te zijn van het binnendringen van leukocyten in het weefsel.
De oorzaak van het dissocieren is onbekend. Niet ieder weefsel vertoont dit fenomeen (levercellen kunnen eveneens uit het weefselverband treden). Waarschijnlijk zijn de omstandigheden welke de dissociatie bevorderen juist daar gunstig, waar het weefsel slecht gevoed wordt. Of een invloed van progesteron op de cellen ook van betekenis is voor het optreden van de dissociatie, is uit de experimenten niet duidelijk geworden. Bij de proef (prep. 1466), waarin het verschijnsel fraai was te zien, was het slijmvlies in beginnende secretiefase, de basale laag werd gekweekt op een medium dat zwangereplasma en navelstrengplasma (van voldragen vrucht) bevatte.

Bij de menstruele afstoting blijft de basale laag intact. Dit gedeelte wordt verzorgd door basale arteriën, welke tijdens de cyclus niet aan grote wijzigingen onderhevig zijn; ook de cellen van dit deel van de mucosa ondergaan, afgezien van een toeneming in grootte van de celkern (Hintzsche) geen zichtbare cyclische veranderingen.
Wislocki en Dempsey onderzochten het lymfvaatsysteem van de baarmoeder van Macacus mulatta. Het oppervlakkige vierde gedeelte van het slijmvlies was arm aan lymfvaten, het overige deel daarentegen was rijk voorzien.
De desquamatie van de mucosa begint veelal in de pars compacta. Is hier een wederzijdse betrekking?
Zonder twijfel spelen bij de desquamatie bloedvaatreacties een overheer-

sende rol, ook wat betreft de bepaling tot waar het weefsel zal worden afgestoten. De directe prikkel van deze reacties is gelegen in een val van de hormoonspiegel; sommige onderzoekers menen dat ook stoffen, welke door de daling van de hormoonspiegel uit het endometriumweefsel zouden vrijkomen, de vaatjes kunnen stimuleren (Smith en Van Smith, Markee).

Tijdens het kweken kwam een verschil voor de dag tussen de bovenste laag van het slijmvlies en het basale gedeelte. De explantaten uit de eerste laag werden spoedig veel kleiner, de basale delen bleven langer groot; bovendien leek het er op dat in de laatste delen aanvankelijk meer weefsel bleef gespaard.

Het heeft er dus alle schijn van dat de oppervlakkige laag, onder bepaalde omstandigheden, in vitro gekweekt en dus vrij van enig gesloten vaatsysteem, aan zichzelf en zijn stofwisselingsprodukten overgelaten, minder levensvatbaar is en eerder tot catastrofale reacties neigt dan de basale laag, onder dezelfde omstandigheden gebracht.

De omstandigheden waaronder het weefsel overleeft, houden in dat de voeding slechter is dan normaliter in vivo is te verwachten. Hier komt dus de mogelijkheid naar voren dat het slijmvlies van de bovenste laag bij een slechte voedingstoestand reeds een grote neiging tot catastrofale veranderingen heeft.

De factoren welke deze labiliteit bepalen zijn niet bekend. Of een sterkere kneuzing van de bovenste laag in onze experimenten een rol speelt, is niet duidelijk. Ook de vraag of er een samenhang bestaat met de fase, waarin het slijmvlies verkeert, kan nog niet beantwoord worden.

Een vorm van hypermenorrhoea is gekenmerkt door een onregelmatige en vertraagde afstoting van de functionele laag. Op een tijdstip waarop de zona spongiosa gewoonlijk geheel is verdwenen en de oppervlakte reeds met epitheel bedekt is, op de 5de dag van de bloeding, treft men bij deze vorm nog gedeelten van de zona spongiosa met klieren in secretiestadium aan („delayed, irregular shedding"; o.a. McKelvey en Samuels, Holmstrom en McLennan). Deze weefselstukjes kunnen intact blijven en een onderdeel van het slijmvlies vormen gedurende de nieuwe cyclus. Blijkbaar zijn secernerende klierepitheelcellen in staat terug te gaan tot de toestand welke bij een proliferatiestadium past.

In de kweekproeven van mucosadelen welke secernerende klierbuisjes bevatten, necrotiseerde het epitheel niet meer dan in explantaten welke in een proliferatiestadium verkeerden, hoewel de secretietoestand niet gehandhaafd bleef. Dit bevestigt de voorgaande conclusie.

Ook is men van opvatting dat beperkt deciduaal gezwollen stromacellen het gewone basale celtype weer kunnen aannemen. Wanneer men dit vaststelt moet men beseffen dat de term differentiatie, zoveel gebruikt voor veranderingen welke in de 2de fase van de cyclus plaats vinden, (o.a. Randall en Herrell, Falconer) hierbij niet op zijn plaats is.
Het secretieproces is niet een gevolg van een optredende differentiatie, maar ontstaat door een modulatie. Kottmeier spreekt dan ook terecht van een transformatie wanneer hij de secretiefase op het oog heeft. Echte differentiatie is namelijk gekenmerkt door de onmogelijkheid van terugwinnen van verloren gegane potenties (dedifferentiatie), modulatie is daarentegen reversibel (Weiss en aangehaalde auteurs).
Vermoedelijk kan de rijpe deciduacel zich niet meer tot een gewone cel omvormen: hier zou dus van een differentiatie sprake zijn.

SAMENVATTING

De opzet van deze studie was na te gaan, in hoeverre kweekproeven in vitro inlichtingen konden geven over het al of niet bestaan van genitoblasten. Volgens De Snoo zouden deze cellen onder andere in de baarmoederspier voorkomen. Een werkzaam aandeel in de regeneratie post partum van het slijmvlies werd er aan toegeschreven. Het leek daarom logisch de basale slijmvlieslaag samen met het aangrenzende spiergedeelte, van menselijke uteri, in het kweekexperiment te betrekken.
Bij de voorbereidende proeven bleek het kweken van uterusmucosa op moeilijkheden te stuiten. Voordat de resultaten bevredigend genoemd konden worden, waren vele veranderingen in de methode toegepast. Deze uiteenlopende proeven hebben bovendien nog aan winst opgeleverd, dat hiermede verschillende reactiemogelijkheden van de weefselelementen aan het licht kwamen. De lezer wordt, alvorens de eigenlijke vraagstelling ter sprake komt, met deze kwalitatieve reacties van de weefselelementen in kennis gebracht. Zij zijn in deel I uitvoerig beschreven en worden hier als volgt beknopt weergegeven.

Het preëxistente oppervlakte- en/of klierepitheel omgroeide, gewoonlijk na 4 dagen kweken, de explantaten, zodat de weefselstukjes als organoïden voortgekweekt konden worden. Het hoogcilindrisch karakter van het klierepitheel kon zich zeker 12 dagen handhaven; dit preëxistente klierepitheel was nog geruime tijd (in deze proeven tot 20 dagen) van het overige omkapselende epitheel te onderscheiden. *deel I*
Vele klierepitheelcellen werden tijdens het kweken in de lumina van de klierbuisjes afgestoten. De overblijvende cellen waren plat en vormden weer een aaneengesloten epitheelbekleding. In deze cellen waren kerndelingsfiguren te zien (regeneratie van klierepitheel). De afgestoten cellen gingen necrotisch te gronde en konden — wellicht met behulp van proteolytische fermenten — geheel verdwijnen.

Proliferatie van epitheel, in de zin van tubulusformatie, werd niet waargenomen. Af en toe ontstond er door woekering van epitheelcellen een wat onregelmatig en meerlagig oppervlakte-epitheel; kerndelingsfiguren waren meermalen zichtbaar.
Ontaardingsprocessen in de explantaten traden periodiek op. Deze herhaalde, maar partiële necrosen hadden tot gevolg dat epitheelformaties het contact met het oppervlakte-epitheel verloren.
Over het algemeen vertoonde het epitheel grotere weerstand dan het stroma: meermalen was er na enige tijd kweken van het stroma niets meer te bespeuren.
Het tijdelijk ontbreken van samenhang met stromacellen leek niet storend te werken op de „specificiteit" van het epitheel; het wegvallen van het stroma maakte niet de indruk de vorm en de wijdte van de klierbuisjes direct te beïnvloeden.
Als uitingen van verval werden beschreven bolvormige eiwitconcentraties die in de omgeving van de basaalmembraan van epitheelcellen waren gelegen, en „insluitsels" in de epitheliale elementen. De ervaringen bij het kweken geven geen aanleiding te veronderstellen dat het ontstaan van „helle Zellen" een positief gericht proces van voortschrijding inhoudt.
Subepitheliale haarden van necrose, in de periferie van de culturen, kunnen hun oorzaak vinden in weefselkneuzing, welke bij het snijden van het weefsel veelal ontstaat.
Het soms blazig opgezwollen uiterlijk van stromacellen werd als degeneratieve verandering opgevat; ook vervloeiing van het weefsel werd in deze categorie ondergebracht.
Soms viel het weefselverband van het stroma uiteen (dissociatie); zeker een deel van deze cellen leek nog actief en in staat tot fagocytose.
Opmerkelijk was het dat het stroma echter ook fraai kon regenereren. Kenmerkend voor deze regeneratie was de opgetreden heroriëntering in het overigens ijl gebouwde weefsel.
Bovendien bleek het stroma met een duidelijke proliferatie van epitheloide cellen op de kweekomstandigheden te kunnen antwoorden: alveolaire groeperingen waren veelal het gevolg hiervan.
In tegenstelling tot de epitheelcellen bleken de stromacellen in het kweekexperiment wèl in staat tot transformatie in een rijper stadium: er ontstond soms decidua. De oppervlakkige slijmvlieslaag reageerde sterker (eerder) deciduaal dan het basale deel.
Het collageen bleek te behoren tot de resistentere weefsel-elementen; na enige tijd kweken was de fibrillaire structuur ten dele in een amorfe

toestand gekomen. Door lysis werd de hoeveelheid collageen in de culturen allengs minder.
Aan het eind van deel I worden enkele opmerkingen gemaakt over de ervaring met verschillende media.

Deel II gaat in de eerste plaats in op de vraag naar het bestaan van genitoblasten. Naar aanleiding hiervan werden twee groepen kweekproeven ingezet. *deel II*

Bij de eerste serie (inleidende kweekproeven) werd baarmoederslijmvlies met de daaronder liggende spierlaag — afkomstig van niet-zwangere vrouwen in de geslachtsrijpe periode — gekweekt. De duur van het experiment was maximaal 28 dagen. Bij deze proeven werden geen feiten gevonden, welke het bestaan van genitoblasten aannemelijk maakten: het ontstaan van nieuwe klierbuisjes kon niet worden waargenomen, oppervlakte-epitheel had zijn oorsprong steeds uit preëxistent klierepitheel. De aanwezigheid van enkele losliggende epitheelformaties kon teruggevoerd worden op een partieel optredende necrose van preëxistente klierbuisjes. In de celnesten, door proliferatie van epitheloide cellen gevormd, was van een tubulusformatie nimmer sprake. *kweek-proeven*

De tweede reeks kweekproeven werd eveneens verricht met baarmoederslijmvlies en spierweefsel. Dit materiaal werd echter direct na de verlossing (keizersnede) uit de uterus verwijderd. Het weefsel stamde uit de insertieplaats van de placenta en uit daarbuiten vallend gebied; de kweekduur was op zijn hoogst 16 dagen. Ook nu werden geen aanwijzingen verkregen dat epitheel uit andersoortige cellen (genitoblasten) zou ontstaan. Soms bevatten de explantaten rijkelijk klierbuisjes; hoewel de cellen hiervan vaak een wat blazig karakter hadden, werd herhaaldelijk groei vanuit soortgelijk klierepitheel gezien. Het moet daarom mogelijk geacht worden dat de regeneratie van het epitheel bij het herstel van de mucosa post partum, geheel vanuit achtergebleven klierresten geschiedt. Erkend moet worden, dat de kweekproeven het bestaan van genitoblasten niet hebben uitgesloten.
Bij de tweede groep kweekproeven kon bovendien nader op de regeneratie van het baarmoederslijmvlies post partum worden ingegaan. Met name werd aandacht geschonken aan het probleem, in hoeverre deciduale cellen bij de restauratie betrokken waren. In de rijpe deciduacellen werden duidelijke degeneratieve veranderingen aangetroffen. Onder meer op grond hiervan werd voorlopig aangenomen, dat deze cellen niet bij machte zijn een actieve rol bij de regeneratie te spelen.

Voor de cellen met een beperkte deciduale reactie schijnt deze uitspraak niet te gelden.

andere onderzoekingen

Het kweken in vitro geeft beperkte inlichtingen over de regeneratie van de uterusmucosa post partum. Gedreven door de wens naar meerdere kennis hierover werd besloten nog langs andere weg het vraagstuk aan te vatten; het kweekexperiment werd dus losgelaten.

Bij kraamvrouwen die door middel van een keizersnede verlost waren, werden met behulp van een microcurette weefseldelen uit de baarmoeder verwijderd. Bij drie vrouwen kwam het materiaal van de placentainsertie, bij twee vrouwen van daarbuiten vallend gebied. Iedere vrouw onderging de ingreep driemaal en wel op ongeveer de 12de, 24ste en 36ste dag na de verlossing. Het weefsel werd na bewerking in coupes gesneden en histologisch onderzocht. Aan de hand van hieruit verkregen gegevens wordt een voorstelling van zaken — de regeneratie post partum betreffende — naar voren gebracht, welke enigszins afwijkt van de reeds bestaande.

Bij het herstel van het slijmvlies speelt het interne opruimwerk een rol: op elk onderzocht tijdstip werden in slijmvliesdelen en tussen basale spierbundels pigmentkorrels aangetroffen. Ook zijn grote, éénkernige cellen, met insluitsels beladen, rijkelijk voorhanden. Een deel van deze macrofagen zijn oorspronkelijk stromacellen, welke uit het weefselverband zijn losgeraakt.

Meer spectaculair en het reinigingsproces als ware het beheersend, is de afstoting van ontaard slijmvlies en spierweefsel. Bij deze exfoliatie spelen circulatieveranderingen een grote rol. Zolang bloedvaatveranderingen tijdens de involutie van de baarmoeder stoornissen in de circulatie bewerkstelligen, zal afstoting plaats kunnen vinden: de exfoliatie wordt gezien als functie van het involutieproces van de baarmoeder.

Gedurende en na de reiniging regenereert het slijmvlies. Rijpe deciduacellen zijn hierbij niet actief, epitheel ontstaat alleen uit klierresten. Een plaatselijk herstel van het slijmvlies houdt geen garantie in voor de handhaving van deze locale status. De voortschrijdende involutie van de baarmoeder kan plaatselijk een herhaalde afstoting teweegbrengen. Het gevolg hiervan is, dat nu en dan delen levend en levenskrachtig slijmvlies worden afgestoten. Niet het teloorgegaan zijn van al het deciduale weefsel geeft dus het einde van de exfoliatie aan. De afstoting heeft wel als doel het opruimen van decidua, maar het fenomeen wordt beheerst, ook wat zijn omvang betreft, door de involutie van de baarmoeder. Bovendien zal door de herhaalde afstoting de binnenvlakte van

de baarmoeder, althans lange tijd, niet continu bekleed zijn met een slijmvlies dat oppervlakte-epitheel draagt; het slijmvlies toont daarbij een polypeus aspect. Het feit van het — althans plaatselijk — niet vinden van oppervlakte-epitheel lang na de bevalling, wordt niet veroorzaakt door een laat optredende regeneratie (De Snoo), maar door de herhaalde afstoting, te wijten aan circulatie-veranderingen, welke samenhangen met de involutie van de baarmoeder.

deel III

Deel III beschrijft kweekproeven welke met het probleem genitoblasten niet van doen hebben.
Toen het kweken van menselijk endometrium eenmaal was geslaagd, is van deze gelegenheid van onderzoek gebruik gemaakt, dit weefsel samen met menselijke serosa in vitro te kweken. In verband met het vraagstuk van het ontstaan van de endometriosen, in het bijzonder naar aanleiding van de implantatietheorie van Sampson, leek het namelijk van belang na te gaan of beide weefsels elkaar zouden „verdragen". Beide weefsels, in combinatie gekweekt, bleven leven.
De vraag rees of uit het samengaan van de weefselsoorten opgemaakt mocht worden dat er een endometriosishaard kon ontstaan, als levenskrachtig endometrium op serosa was beland. In dit verband werd er onderzocht of, bij het overleven van beide weefselsoorten, het endometrium het vermogen had behouden specifiek te reageren en of het slijmvlies in het andersoortige weefsel zou binnendringen (infiltratie).
Het stroma reageerde in de gegeven situatie fraai deciduaal: een vergroeiing van beide weefselsoorten trad op, hierbij werd het geheel door epitheel van het endometrium afgekapseld. Ingroeien van cellen van de ene structuur in die van de andere werd niet gezien. Actieve infiltratie was dus niet in het geding; wel kwam langs passieve weg het slijmvlies in het andere weefsel verzonken te liggen. Dit gebeuren werd de aanleiding in de nabeschouwing van het probleem, bij de infiltratie in gevallen van endometriosis stil te staan.

deel IV

Deel IV bevat enkele opmerkingen aangaande de biologie van het baarmoederslijmvlies. De opmerkingen, welke hier en daar het karakter van een suggestie hebben, zijn merendeels opgekomen tijdens en naar aanleiding van de studie vermeld in deel I t/m III.
In verband met het feit, dat soms verschillende klierbuisjes (een groep) bleken uit te monden in één trechtervormige inzinking van het oppervlakkig gelegen epitheel, is de mogelijkheid geopperd, dat het epitheel van deze „trechter" oorspronkelijk klierepitheel zou zijn.

Nu en dan was te zien dat de kliercellen van één van de tubuli uit zulk een groep cytologisch in een andere fase verkeerden dan de overige. Het werd mogelijk geacht, dat dit zijn grond zou hebben in een later ontstaan van het bedoelde buisje uit het epitheel van de „trechter". Aan de hand van serie-coupes door het slijmvlies werd de opvatting dat het oppervlakte-epitheel (resp. oppervlakkig gelegen epitheel) geen klierbuisjes zou vormen, in twijfel getrokken.

Op de afstoting van epitheelcellen in de lumina van de tubuli wordt nog eens gewezen. Een afbeelding geeft blaasvormige uitstulpingen te zien aan de apicale zijde van de klierepitheelcellen. De zienswijze werd naar voren gebracht dat deze blazen proteolytische fermenten zouden bevatten, welke de detritus (necrotiserende epitheelcellen) in de lumina zouden kunnen verteren.

Aandacht werd gevraagd voor de bolvormige eiwitsubstanties in de omgeving van de basaalmembraan van de epitheelcellen; deze beelden dienen niet verward te worden met die, welke bij kerndelingen ontstaan.

Op enkele leemten in de kennis omtrent het beeld van het hyperplastische slijmvlies, werd attent gemaakt. Met name lijkt het niet bekend te zijn of inderdaad bij dit ziektebeeld van een vermeerdering van klieren mag worden gesproken; goede driedimensionale voorstellingen van kysteuze klieren zijn niet voorhanden; omtrent de aard van de processen, welke het kysteus uitzetten van de klieren bewerkstelligen, tast men in het duister; in hoeverre het omringende stromaweefsel of het collageen hierbij een rol speelt, is niet uitgemaakt.

De in deze studie genomen kweekproeven laten de indruk achter, dat het cytogene stroma geen belangrijke invloed op vorm en wijdte van klierbuizen uitoefent. Van oestron heb ik in dit opzicht geen effect gezien. Het in de proeven waargenomen verschijnsel van dissociatie werd in verband gebracht met de dissociatie, welke bij menstruele afstoting regel is. De kweekproeven doen vermoeden dat, als de bovenste laag van het slijmvlies onder bepaalde omstandigheden wordt gekweekt, deze eerder tot catastrofale reacties neigt dan de basale laag. Indien dit vermoeden op werkelijkheid berust, zal dit feit van belang zijn voor een juist begrip van het menstruele proces.

Wanneer endometriumcellen in een andere cyclusfase komen (bedoeld is menstruele cyclus), wordt vaak de term „differentiatie" gebruikt. Dit wordt onjuist geacht: differentiatie houdt in een ontwikkeling welke irreversibel is, terwijl aangenomen kan worden dat secernerende klierepitheelcellen en decidua-achtig veranderde stromacellen kunnen teruggaan naar hun uitgangsfase.

SUMMARY

The objective of the present study was to ascertain how, and to what extent, cultivation tests might provide information concerning either the existence or non-existence of genitoblasts. According to De Snoo these cells occur, inter alia, in the uterine muscle. An active share in the post partum regeneration of the uterine mucosa was attributed to them. It appeared rational, therefore, to include the basal mucosal stratum, together with the adjoining part of the uterine muscle, obtained from human uteri, in the cultivation experiment.
In the preperatory tests difficulties were encountered in cultivating uterine mucosae. Many changes were made in the method before the results could be called satisfactory. The usefulness of these divergent tests, moreover, also lay in the fact that they brought to light various possibilities of reaction by the histological elements involved. Before the actual problem comes up for discussion these qualitative reactions on the part of the histological elements are brought to the reader's knowledge.

part I

Usually after 4 days' cultivation the pre-existent surface-and/or glandular epithelium encapsulated the explants, so that the pieces of tissue could be further cultivated as organoids. A high-cylindrical character of glandular epithelium can remain for at least 12 days for a considerable time (in the present tests up to 20 days) this pre-existing glandular epithelium could still be distinguished from the rest of the enveloping epithelium.
During cultivation many glandular-epithelial cells are exfoliated into the lumina of the glandular tubules. The remaining cells are flat, and form an uninterrupted epithelial covering. In these cells mitotic figures were seen (regeneration of the glandular epithelium). The exfoliated cells perish necrotically and may — probably with the aid of proteolytic ferments— disappear completely.

Proliferation of epithelium, in the sense of tubule-formation, was not observed. Now and then proliferation of epithelial cells created a somewhat irregular, stratified surface epithelium; indirect mitotic figures were frequently visible.

Degenerative processes in the explants occurred periodically. These repeated but partial necroses caused the epithelial formations to lose contact with the surface-epithelium.

In general, the epithelium showed greater power of resistance than the stroma; on many occasions nothing more could be seen of the stroma after cultivation had been continued for some time. The temporary absence of any connexion with the stroma cells did not appear to disturb the „specificity" of the epithelium; neither did the disappearance of the stroma appear to have any direct influence on either the form or the width of the glandular tubuli.

As manifestations of degeneration, protein-corpuscles are described, situated in the vicinity of the basal membrane of epithelial cells; and „inclusions" in the epithelial elements. The experiences with cultivation tests don't arise the supposition that the genesis of clear cells means a process of evolution.

Sub-epithelial necrotic foci, situated in the periphery of the cultures, may be caused by contusion of tissues, a frequent result of the cutting of tissues.

The occasionally swollen appearance of stroma cells was considered as a degeneration and the liquifaction of the tissue was also classed in this category. In some cases the histological connexion in the stroma fell apart (dissociation); a part of these cells certainly seems still active and capable of phagocytosis.

It was remarkable however, that the stroma too was capable of fine regeneration, a characteristic of which was the reorientation in the otherwise tenuously structured tissue. In addition, the stroma was found to be able to respond to the conditions of cultivation with a distinct proliferation of epitheloid cells, frequently resulting in alveolar groupings.

In contrast with the epithelial cells, the stroma cells proved to be, in the cultivation experiment, to be capable of transformation into a more mature stage; decidua was sometimes being formed. The superficial mucosal stratum reacted more strongly (sooner) decidually than the basal part.

The collagen was found to be one of the more resistant histological elements; after a spell of cultivation the fibrillar structure had partly come

into an amorphous state. Due to lysis the quantity of collagen in the cultures gradually decreased.
At the end of part I the author makes some remarks concerning his experience with various culture media.

part II

Part II first of all goes into the question of the existence or non-existence of genitoblasts. For this purpose, two sets of cultivation tests were started.

cultivation tests

In the first series (introductory cultivation tests) uterine mucosae, together with the subjacent muscular fascicles — obtained from non-pregnant women in the sexually mature period — were cultivated. The maximum duration of the experiment was 28 days. No facts were found in these experiments that indicated the probability of the existence of genitoblasts; no formation of new glandular tubuli could be observed; surface-epithelium invariably had its origin in pre-existent glandular epithelium. The presence of a few loose-lying epithelial formations could be traced to a partially occuring necrosis of pre-existent glandular tubuli. In the clusters of cells formed by proliferation of epitheloid cells, there was never the slightest sign of a formation of tubuli.

The second series of cultivation tests was also made with uterine mucosae and muscular tissue. This material, however, had been removed from the uterus immediately following on parturition (Caesarean section). The tissue stemmed from the placental insertion and the area outside it; maximum duration of cultivation, 16 days. Here too, no data have been found suggesting that epithelium might be formed from a different type of cells (genitoblasts). In some cases the explants contained an abundance of glandular tubuli; although their cells often had a somewhat „blown-up" appearance, we repeatedly observed growth proceeding from epithelium of the same kind. This, in fact, suggests the possibility that the regeneration of the epithelium during the post partum recovery of the mucosa, is entirely effected from glandular rests left behind.
Admittedly, these cultivation tests have not precluded the possibility of the existence of genitoblasts.
In the second series of cultivation tests, moreover, we were able to go into the question of the post partum regeneration of the uterine mucosa more deeply. Attention was notably given to the problem of the extent over which decidual cells are involved in the work of restoration. In the mature decidual cells distinct degenerative changes were observed. It was provisionally assumed — inter alia on this ground — that these cells are incapable of playing an active part in the process of regenera-

tion. This assumption does not appear to apply to cells with only a limited decidual reaction.

other investigations

Cultivation in vitro yields only limited information concerning the post partum regeneration of the uterine mucosa. Urged on by the desire to get to know more about this problem, we decided to tackle it from yet another angle, and accordingly abandoned the method of cultivation experiments.

In lying-in women who had been delivered by Caesarean section, tissue parts were removed from the uterus with the aid of a microcurette. In three women the material was obtained from the placental insertion; in two, from outside the insertion. In each of the women the operation was made 3 times, viz. on about the 12th, 24th and 36th day after delivery.

After initial proceedings, the tissue was cut into sections and examined histologically.

On the basis of the data obtained from this procedure, a course of events is suggested which deviates somewhat from existing concepts regarding the post partum regeneration of the uterine mucosa.

In the restoration of the mucosa, clearance work plays its part; at any moment during examination, pigment granules were found in mucosal parts and between basal muscular fascicles. There is also an abundance of large mononuclear cells with inclusions. A part of these macrophagocytes are original stroma cells that have become detached from the histological connexion.

More spectacular and, as it were, dominating the process of clearance, is the desquamation of degenerated mucosa and muscular tissue. In this exfoliation, changes in the circulation have an important function. So long as changes in the blood vessels during the involution of the uterus can effect disturbances in the circulation, the exfoliation referred to can continue; in fact, this exfoliation is considered to be a function of the involutionary process of the uterus.

Regeneration proceeds during and after clearance; in this, mature decidual cells are not active; epithelium is exclusively formed from glandular stumps.

A local restoration of the mucosa does not imply a guarantee for the maintenance of this local status. It is possible that the proceeding involution of the uterus causes a repeated local exfoliation. The result of this is that parts of living and viable mucosa may occasionally be casted-off. It is not, therefore, the loss of all the decidual tissue that

indicates the end of the exfoliation. Although the purpose of the exfoliation is to shed of decidua, in regard of the extent, the phenomenon is also dominated by the involution of the uterus.
Moreover, due to the repeated exfoliation, the cavity wall of the uterus will not — at any rate for a long time — be uninterruptedly lined by an epithelial covering; besides it gives the mucosa a polypous aspect.
The fact that no surface-epithelium is found — at any rate not locally — long after parturition, is not caused by the regeneration setting in late (De Snoo), but by the repeated exfoliation due to circulatory changes bound up with the involution of the uterus.

part III

Part III describes cultivation tests which have nothing to do with genitoblasts.
Once human endometrium was successfully cultivated the opportunity was utilized to cultivate this tissue together with human serosa. In connexion with the problem of endometriosis, and in particular, in view of the implantation theory of Sampson, it was considered important to ascertain whether, and to what extent, the two tissues „tolerated" each other. Both tissues survived when cultivated in combination.
The question arose whether we are justified in concluding from a co-existence of the two tissues that a focus of endometriosis may develop when viable endometrium comes into contact with serosa. For this reason an experiment was made to ascertain whether, after the survival of both types of tissue, the endometrium is still able to react specifically, and whether the mucosa penetrates the other type of tissue (infiltration).
In the situation described, the stroma reacted strongly decidually; a fusion of the two types of tissue occurred, the whole being encapsulated by epithelium from the endometrium. No ingrowing of cells of one structure into those of the other was observed; active infiltration was not, therefore, involved, the mucosa merely sinking passively into the other tissue.
In the final discussion of the problem, the course of events described above led us to examine the question of infiltration in cases of endometriosis.

part IV

Part IV contains a few remarks concerning the biology of the uterine mucosa. These remarks, some of which are of the nature of suggestions, in most cases occurred to us during, and as a result of, the study described in parts I—III incl.

In view of the fact that sometimes several glandular tubuli debouch groupwise into a single funnel-shaped indentation of the superficial epithelium, the possibility is suggested that the epithelium of this „funnel" was originally glandular epithelium.

It may occasionally be observed that the glandular cells of one of the tubuli in such a group are in a different cytological phase from those of the other tubuli. It is considered possible that this is due to the tubulus in question being formed at a later period from the epithelium of the „funnel".

On the ground of series-sections cut through the mucosa, the opinion that the surface epithelium (or superficially situated epithelium) is incapable of forming glandular tubuli, is considered doubtful.

The exfoliation of epithelial cells into the lumina of the tubuli is again referred to. An illustration shows small, vesicular protrusions on the apical side of the glandular-epithelial cells. The author puts forward the view that these protrusions contain proteolytic ferments, which may digest the detritus (i.e. the necrotic epithelial cells) in the lumina.

The reader's attention is called to the proteinic corpuscles in the vicinity of the basal membrane of the epithelial cells; these should not be confused with the figures arising from mitosis.

Attention is called to certain lacunae in our knowledge of the hyperplastic mucosa. In particular it is not known whether, in this syndrome, it is justifiable to speak of abnormal multiplication of glands; no good, three-dimensional drawings of cystic glands are available; concerning the nature of the processes involved in the cystic distention of the glands we still grope in the dark; the extent to which the surrounding stroma tissue or, maybe, collagen play a part in this, has not yet been definitely decided.

The cultivation experiments made in the present study leave the impression that the cytogenous stroma does not significantly affect the shape and width of the glandular tubuli. No result was noticed, in this respect, from oestrone.

The phenomenon of dissociation observed in the experiments is linked up with the dissociation normally occurring during menstrual discharge. The cultivation experiments suggest that the upper stratum of the mucosa, when cultivated under certain conditions, sooner tends to react catastrophically than the basal layer. If this suggestion is based on reality, then this phenomenon will be of importance for a true understanding of the menstrual process.

When endometrial cells get into another cyclic phase (viz. in the

menstrual cycle) the term „differentiation" is often used. This is considered erroneous; differentiation implies a development which is irreversible, whereas it may be assumed that secreting glandular-epithelial cells, and decidually changing stroma cells revert to their initial phase.

LITERATUUR

AZUMI, Y., 1937. Über die Gewebszüchtung in vitro von menschlicher Uterusschleimhaut.
Mitt. Med. Akad. Kioto, 20.

BARTELMEZ, G. W., 1931. The human uterine mucous membrane during menstruation.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 21, nr 5.

BARTELMEZ, G. W., 1933. Histological studies on the menstruating mucous membrane of the human uterus.
Contr. Embryol. Carnegie Inst. Washington, nr. 142.

BEKER, J. C. en C. VAN STEENIS, 1927. De arterieele bloedvoorziening der zwangere baarmoeder.
Ned. tijdschr. verlosk., Jr. 32, afl. 2/3.

BEKER, J. C., 1930. De bloedvoorziening der zwangere baarmoeder.
Ned. tijdschr. verlosk., Jr. 34, afl. 1.

CAFFIER, P., 1928. Über Endometriumexplantation, bisherige Ergebnisse, Wachstummechanik und Kritik.
Zbl. Gynäk., Jhr. 25, 63.

CAFFIER, P., 1931. Studien zur Morphologie und Physiologie der Uterusschleimhaut.
Zbl. Gynäk., nr 11a, 878.

CORINALDESI, F., 1934. Influenza della granulosa e del corpo luteo nell' acrescimento della mucosa dell' utero coltivata in vitro.
Boll. Soc. ital. biol. sper., vol. 9, 719.

CORNER, G. W., 1927. The relation between menstruation and ovulation in the monkey.
J. Amer. Med. Ass., vol. 89, 1838.

CRON, R. C. and G. GEY, 1927. The viability of the cast-off menstrual endometrium.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 13.

DALGARD, J. B., 1946. The bloodvessels of the human endometrium.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 26, fasc. 3.

DARON, G. H., 1936. The arterial pattern of the tunica mucosa of the uterus in Macacus rhesus.
Amer. J. Anat., vol. 58.

DUVAL, M. M., 1890. De la régénération de l'épithélium des cornes utérines après la parturition.
Compt. rend. Soc. biol., Paris, p. 697.

FALCONER, B., 1946. Investigations on the uterine mucosa; the occurence and significance of estatic and cystic glands in the uterine mucosa.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 26, fasc. 4.

FALCONER, B., 1946. On the early diagnosis of metropathia haemorrhagica.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 26, fasc. 4.

FALCONER, B., 1947. The treatment of metropathia haemorrhagica, suggestions for a therapeutic programme.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 27, fasc. 3.

FALCONER, B., 1947. Investigations into the uterine mucosa; pathological and clinical classification of metropathia haemorrhagica.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 27, suppl. 5.

FALCONER, B., 1952. Investigations into the uterine mucosa; a comparative study of the functional activity of the endometrial glands and the endometrial stroma.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 31, fasc. 2.

FEYRTER, F., 1951/1952. Zur Frage der Hellen Zellen der menschlichen Gebärmutterschleimhaut.
Virchows Arch. path. Anat., Bd 321.

FINDLEY, P., 1927. The biologic defense in puerperal infection.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 13.

FLUHMANN, C. F., 1931. Hyperplasia of the endometrium and the hormones of the anterior hypophysis and the ovaries.
Surg. Gyn. Obstetr., p. 1051.

FLUHMANN, C. F., 1936. Estrogenic substances in the blood of women.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 32, 612.

FLUHMANN, C. F., 1940. Menstrual disorders.
W. B. Saunders Comp.

FREUND, R., 1904. Zur Lehre von den Blutgefäszen der normalen und kranken Gebärmutter.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

FRIEDLÄNDER, C., 1876. Ueber die Innenfläche des Uterus post partum.
Arch. Gynäk., Bd 9.

GEIST, S. H., 1933. The viability of fragments of menstrual endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 25.

GOODALL, J. R., 1910. The involution of the puerperal uterus and more particularly, the involution of its circulatory system, vitreous hypertrophy and vitreous degeneration of elastic tissue.
Stud. Roy. Victoria Hosp. Montreal, vol. 2, nr 3.

GRAVEMEIJER, E. C., 1940. Over de regeneratie van de uterusmucosa post partum.
Diss. Amsterdam, 1940.

HALBAN, J., 1924. Hysteroadenosis metastatica (Die lymphogene Genese der sog. Adenofibromatosis heterotopica).
Wien. klin. Wschr., Jhr. 37.

HAMPERL, H., 1950/51. Über die „ hellen" Flimmerepithelzellen der menschlichen Uterusschleimhaut.
Virchows Arch. path. Anat., Bd 319.

HARBITZ, H. F., 1934. Clinical pathogenetic and experimental investigations of endometriosis.
Acta chir. Scand., suppl. 1934.

HASELHORST, G. und K. OTTO, 1930. Zur Genese der endometrioïden Heterotopien in Laparotomienarben.
Zschr. Geburtsh., Stuttgart, Bd 98.

HEAPE, W., 1897. The menstruation and ovulation of Macacus Rhesus, with observations on the changes undergone by the discharged follicle.
Philos. Transact. Roy. Soc. London, vol. 188.

HEIM, K., 1927. Beitrag zur Frage der Verschleppungsmöglichkeit und Wachstumsfähigkeit menschlicher Uterusschleimhaut.
Zbl. Gynäk., nr 29.

HEIM, K., 1927. Auspflanzungsversuche mit menschlicher Uterusschleimhaut, gleichzeitig Beitrag zur Frage nach der Ätiologie der endometrioïden Wucherungen.
Zbl. Gynäk., nr 38, 2435.

HEIM, K., 1928. Zur Frage der Endometriumkultur.
Zbl. Gynäk., nr 15, 939.

HEIM, K., 1928. Lebens- und Wachstumsbeobachtungen an menschlichen Geweben und Geschwülsten im Explantationsversuch und ihre Bedeutung für klinische Fragen.
Arch. Gynäk., Bd 134, 250.

HEIM, K., 1933. Über die Entwicklung der Endometriose an Ort und Stelle.
Arch. Gynäk., Bd 152.

HERWERDEN, M. VAN, 1906. Beitrag zur Kenntnis des menstruellen Cyklus.
Mschr. Geburtsh., Bd 24, 730.

HILRICH, N. M. and M. M. HIPKE, 1955. Endometrial and Cytologic Atypism in the Postabortal State.
Obstetr. Gynec., nr 10.

HINGST, J. W., 1926. Pathologisch-anatomisch en experimenteel onderzoek over den bouw en de ontwikkeling van ectopisch uterusslijmvliesweefsel (endometriose).
Diss. Utrecht, 1926.

HINTZSCHE, E., 1949. Zyklische Änderungen der Kerngrösze in Oberflächenepithel und Drüsen des menschlichen Uterus.
Gynaecologia, vol. 128.

HIRSCH, E. F. and H. O. JONES, 1933. The behavior of the epithelium in explants of human endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 25, 37.

HOLMER, A. J. M. in discussie voordracht DE SNOO, K., 1934.
Ned. tijdschr. verlosk., Jr. 37, 319.

HOLMSTROM, E. G. and Ch. E. McLENNAN, 1947. Menorrhagia associated with irregular shedding of the endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 53, 727.

HORNUNG, R., 1924. Histologische Untersuchungen gravider und puerperaler Uteri, mit besonderer Berücksichtigung der Peroxydase reaktion.
Zbl. Gynäk., nr 40.

ITOH, KOICHI., 1939. Röntgenologische Studien über die arterien der Uterusgeschwülste und des Schwangeren Uterus.
The Nagoya Journal of Med. Science, vol. 13, nr 1.

IWANOFF, N. S., 1898. Drüsiges cystenhaltiges Uterusfibromyom complicirt durch sarcom und carcinom (adenofibromyoma cysticum sarcomatodes carcinomatosum).
Mschr. Geburtsh., Bd 7.

JACOBSON, V. C., 1923. Further studies in autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 6, 257.

JACOBSON, V. C., 1926. The intraperitoneal transplantation of endometrial tissue.
Arch. Path. Laborat. Med., Chicago, vol. 1, nr 2.

JAKOWLEFF, J., 1928. Über die Regeneration der Uterusschleimhaut nach dem artefiziellen Abort.
Zbl. Gynäk., nr 12.

JOHNSTONE, A. W., 1891. Menstruation: its necessity and purpose.
Amer. J. Obstetr. Dis. Women, p. 681.

JOOSSE, L. A., 1951. Over menstruatie en andere functionele bloedingen.
Ned. tijdschr. verlosk., Jr. 51, 278.

JOSSELIN DE JONG, R. DE, 1924. Zur Kenntnis der peritonealen Adenomatose resp. Adenomyomatose des Darmes.
Virchows Arch. path. Anat., Bd 250.

JOSSELIN DE JONG, R. DE en K. DE SNOO, 1925. Über die Endometriosen des weiblichen Genitalapparates (Ein Beitrag zur Kenntnis der heterotopen Wucherungen vom Bau der Uterusschleimhaut).
Virchows Arch. path. Anat., Bd 257, 23.

JOSSELIN DE JONG, R. DE, 1935. Über die Relation zwischen Epithel und Bindegewebe im weiblichen Genitale.
Schweiz. med. Wschr., Jhr. 65, nr 9.

KEARNS, P. J., 1939. Changes in the uterine and placental circulations during different stages of pregnancy.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 38, 400.

KEETTEL , W. C. en R. J. STEIN, 1951. The viability of the cast-off menstrual endometrium.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 61, 440.

KISZELY, G., 1953. Exames des capacités morphogénétiques et histochimiques des cellules de la muqueuse utérine dans les cultures de tissus.
Acta morphol., 3/2, 197-206.

KOTTMEIER, H. L., 1947. Ueber Blutungen in der Menopause.
Acta obstetr. gynec. Scand., vol. 27, suppl. 6.

KUNDRAT, H. und G. J. ENGELMANN, 1873. Untersuchungen über die Uterusschleimhaut.
Mediz. Jahrb. d. K.K. Geslls. d. Aerzte, Wien, Jhr. 1873.

KÜSTERMANN, H., 1930. Systematische histologische Untersuchungen über die Venen des Uterus.
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. Leipzig, Bd 20.

LANGHANS, Th., 1875. Die Lösung der mütterlichen Eihäute.
Arch. Gynäk., Bd 8.

LAUCHE, A., 1923. Die extragenitalen heterotopen Epithelwucherungen vom Bau der Uterusschleimhaut (fibroadenomatosis seroepithelialis).
Virchows Arch. path. Anat., Bd 243.

LEOPOLD, G., 1877. Studien über die Uterusschleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett.
Arch. Gynäk., Bd 12.

LETTINGA-WIJNMALEN, A., 1942. Bijdrage tot het onderzoek van de regeneratie der uterusmucosa post partum.
Diss. Amsterdam, 1942.

LINDE, R. W. TE and R. B. SCOTT, 1950. Experimental endometriosis.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 60, 1147.

MARKEE, J. E., 1932. Rhytmic vascular uterine changes.
Amer. J. Physiol., vol. 100.

MARKEE, J. E., 1948. Morphological basis for menstrual bleeding.
Bull. N.Y. Acad. Med., April 1948.

MAYER, A. und K. HEIM, 1926. Über Gewebezüchtung.
Zbl. Gynäk., nr 42.

McKELVEY, J. L. and L. T. SAMUELS, 1947. Irregular Shedding of the endometrium.
Amer. J. Obstetr. Gynec., vol. 53, 627.

MEYER, R., 1920. Beiträge zur Lehre von der normalen und krankhaften Ovulation und der mit ihr in Beziehung gebrachten Vorgänge am Uterus.
Arch. Gynäk., Bd 113, 259.

MEYER, R., 1924. Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien.
Virchows Arch. path. Anat., Bd 250.

MEYER, R. und IKAHACHI KITAI, 1924. Bemerkungen über endometrane Adenomyosis uteri in anatomischer Beziehung und insbesondere über die histologische Wirkung der heterotopen Zellwucherung, mit kurzer Bemerkung zur Theorie von Sampson.
Zbl. Gynäk., 1924, II.

MÜLLER, H. G., 1951. Das Vorkommen heller epithelialer Zellen in der Mucosa uteri der Frau.
Zbl. Gynäk., Jhr. 73, Heft 14.

NOVAK, E. and K. H. MARTZLOFF, 1924. Hyperplasia of the endometrium, a clinical and pathological study.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 8, nr 4.

NOVAK, E., 1926. The significance of uterine mucosa in the fallopian tube, with a discussion of the origin of aberrant endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 12.

NOVAK, E., 1934. Two important biologic factors in fertility and sterility.
J. Amer. Med. Ass., vol. 102, 452.

NOVAK, E., 1939. Clinical syndromes referable to failure of ovulation.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 37, 605.

NOVAK, E. and E. H. RICHARDSON, 1941. Proliferative changes in the senile endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 42, 564.

OKKELS, H. and E. T. ENGLE, 1938. Studies on the finer structure of the uterine bloodvessels of the Macacus Monkey.
Acta path. microbiol. Scand., vol 25, fasc. 2.

OSATHANONDH, J., 1938. Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Stromazellen und Bindegewebsfibrillen bei normaler und pathologisch gesteigerter Proliferation des Endometriums uteri, mit besonderer Berücksichtigung der glandulär cystischen Hyperplasie.
Zbl. Gynäk., nr 8, 402.

PANKOW, 1906. Gefässveränderungen und Uterusblutungen.
Mschr. Geburtsh., Bd 25, 131.

PAPANICOLAOU, G. N., 1933. Epithelial regeneration in the uterine glands and on the surface of the uterus.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 25, 30.

PELS LEUSDEN, Fr., 1897. Ueber die serotinalen Riesenzellen und ihre Beziehungen zur Regeneration der epithelialen Elemente des Uterus an der Placentarstelle.
Zschr. Geburtsh., Stuttgart, Bd 36.

PHILIPP, E. und H. HUBER, 1939. Die Entstehung der Endometriose, gleichzeitig ein Beitrag zur Pathologie des interstitiellen Tubenabschnittes.
Zbl. Gynäk., s.7.

RANDALL, L. M. and W. E. HERRELL, 1937. Cystic changes in the endometrium.
Surg. Gyn. Obstetr., vol. 65.

RANDALL, J. H., R.J. STEIN and V. M. STUERMER, 1950. Cytodynamic properties of human endometrium.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 60, 711.

RICKER, G., 1924. Pathologie als Naturwissenschaft; Relationspathologie.
Julius Springer, Berlin, 1924.

RIECK, A., 1930. Kann die serosaepitheliale Theorie über die Entstehung der endometrioïden Heterotopien noch aufrecht erhalten werden?
Mschr. Geburtsh., Bd 84.

RIECK, A., 1931. Bemerkungen zu dem Aufsatz von HABBE „Über einen Fall von endometrioïder Wucherungen am Nabel usw."
Zbl. Gynäk., nr 25.

ROSSEM, A. VAN, 1938. De regeneratie van het baarmoederslijmvlies bij de witte muis.
Ned. tijdschr. geneesk., p. 598.

RUTHERFORD, R. N., 1942. Changes in the female genital tract during the puerperium induced by sex hormone therapy.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 44.

RUTHERFORD, R. N. and J. MEZER, 1942. Regeneration of uterine mucosa after spontaneous abortion and normal delivery.
J. Amer. Med. Ass., vol. 119.

SAMPSON, J. A., 1927. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 14.

SAMPSON, J. A., 1940. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis.
Am. J. Obstetr. Gynec., nr 10.

SCHLEGEL, J. U., 1945/46. Arteriovenous anastomoses in the endometrium in man.
Acta anat., Basel, 1, 284.

SCHRÖDER, R., 1915. Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des Menstruationszyklus.
Arch. Gynäk., Bd 104.

SCOTT, R. B., R. W. TE LINDE and L. R. WHARTON Jr., 1953. Further studies on experimental endometriosis.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 66, 1082.

SHARMAN, A., 1953. Post-partum regeneration of the human endometrium.
J. Anat. London, vol. 87, part 1, 1.

SHAW, W., 1927. The distribution and significance of ectopic decidual cells.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire, vol. 34.

SINÉTY, DE, 1876. Étude histologique sur la cavité utérine après la parturition.
Arch. physiol., Paris, IIe série, tome III.

SMITH, O. W. and G. VAN SMITH, 1946. Studies concerning cause and purpose of menstruation.
J. Clin. Endocrin., Springfield, vol. 6, nr 7.

SNOO, K. DE, 1925. Über heterotope Deciduabildung.
Arch. Gynäk., Bd 125, 479.

SNOO, K. DE, 1934. The Regeneration of the Uterine Mucosa in connection with Myomata and Endometriosis.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire, vol. 41.

SNOO, K. DE, 1934. Over de regeneratie van het uterusslijmvlies post partum.
Ned. tijdschr. verlosk., Bd 37.

SNOO, K. DE, 1936. Zur Genitoblastentheorie.
Schweiz. med. Wschr., nr 4.

SNOO, K. DE, 1938. Endometriose.
Geneesk. tijdschr. Ned-Indië, deel 78, afl. 9.

SNOO, K. DE, 1948. De endometriosen.
De Erven F. Bohn N.V., Haarlem, 1948.

SPEERT, H., 1949. The endometrium in old age.
Surg. Gyn. Obstetr., vol. 89.

STEIN, R. J. and V. M. STUERMER, 1950. Cultivation of adult human endometrium in vitro.
Anat. Rec., Philadelphia, vol. 106, nr 2.

SZARKA, A., 1941. Die Wirkung des Follikelhormons auf die menschliche Gebärmutterschleimhaut.
Zschr. Geburtsh., Bd 122, 242.

TEACHER, J. H., 1927. On the involution of the uterus post partum.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire, vol. 34, nr 1.

TIETZE, K., 1934. Über periodische nicht menstruelle Blutungen.
Arch. Gynäk., Bd 156, 35.

TORRINGA, L. J., 1938. Bijdrage tot de kennis der endometriosen.
Diss. Groningen, 1938.

TRAUT, H. F., 1928. Adult human endometrium in tissue culture.
Surg. Gyn. Obstetr., vol. 47, 334.

TRAUT, H. F. and A. KUDER, 1935. Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium.
Surg. Gyn. Obstetr., vol. 61, nr 2.

VERHAGE, J. C., 1937. Endometriosen.
Diss. Utrecht, 1937.

WEISS, P., 1949. The Chemistry and Physiology of Growth.
Princeton University Press, 1949.

WERMBTER, F., 1924. Über die Bindegewebsfibrillen der Uterusschleimhaut mit besonderer Berücksichtigung der Hyperplasia glandularis.
Virchows Arch. path. Anat., Bd 253.

WERTH, R., 1895. Untersuchungen über die Regeneration der Schleimhaut nach Ausschabung der Uteruskorperhöhle.
Arch. Gynäk., Bd 49.

WIEGAND, R., 1930. Systematische histologische Untersuchungen über die Arterien des Uterus.
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. Leipzig, Bd 20.

WILLIAMS, J. W., 1931. Regeneration of the uterine mucosa after delivery, with especial reference to the placental site.
Am. J. Obstetr. Gynec., vol. 22, nr 11.

WISLOCKI, G. B. and E. W. DEMPSEY, 1939. Remarks on the lymphatics of the reproductive tract of the female rhesus monkey (Macaca mulatta).
Anat. Rec., vol. 75.

WORMSER, E., 1903. Die Regeneration der Uterusschleimhaut nach der Geburt.
Arch. Gynäk., Bd 69.

STELLINGEN

I

Het oppervlakte-epitheel van het baarmoederslijmvlies van de geslachtsrijpe vrouw vormt klierbuisjes.

II

Een onderzoek naar de bouw van het lymfvaatstelsel van het menselijk baarmoederslijmvlies dient ter hand genomen te worden.

III

De uitrusting van de praktiserend vrouwenarts-verloskundige behoort zodanig te zijn dat met een intraveneuze infusie van een bloedvervangende oplossing bij de patiënte aan huis een begin gemaakt kan worden.

IV

De interne kraamzorg wordt bedreigd door de omstandigheid dat de positie van de kraamverzorgster in sociaal-economisch opzicht te wensen overlaat.

V

De reuzenceltumor van de beenderen (giant cell tumor of bone) dient voorlopig als een nosologische eenheid te worden afgescheiden van de grote groep van beentumoren met reuzencellen.

Dahlin, c.s.; Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 31, nr. 2, 1956.

VI

De opvatting, dat men in de moderne chirurgie tot een operatie mag besluiten zonder rekening te houden met de leeftijd van de patiënt(e), is onjuist.

VII

Het verdient aanbeveling tijdens toediening van testosteron te letten op tekenen van oestrogene effecten.

HEARD, c.s.; Endocrinology, vol. 57, 1955.

VIII

Het als routine instellen van een röntgenologisch onderzoek bij zuigelingen met een pylorus-hypertrofie is niet aan te bevelen.

Stellingen behorende bij L. A. Joosse,
Proeven met baarmoederslijmvlies in vitro.
Leiden 1956